Syrian Arab Republic
Damascus University
School of Dentistry
Oral and Maxillofacial pathology

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية طب الأسنان
قسم النسج والتشريح المرضي

تحري درجة الخطورة السريرية لورم مصورات الميناء

(دراسة كيميائية نسيجية مناعية)

Exploration of The Clinical Risk Degree of Ameloblastoma
(immunohistochemical study)

أطروحة قدمت إلى جامعة دمشق لنيل درجة الماجستير

في كلية طب الأسنان

في اختصاص **التشريح المرضي الخاص بالوجه والفكين**

إعداد الباحث الدكتور

فراس محمد عزت الخالدي

إشراف المدرس الدكتور

شريف سليم بركات

رئيس قسم النسج والتشريح المرضي

جامعة دمشق
١٤٣٠ـ ٢٠٠٩

٢. مواد وطرق البحث............٧٧

٣. النتائج...................٧٤

تحري درجة الخطورة السريرية لورم مصورات الميناء

(دراسة كيميانسيجية مناعية)

المقدمة والهدف من البحث: يتفق الباحثون على أن ورم مصورات الميناء هو ورم سليم بنهج عدواني، حيث ينشأ في منطقة الفكين على حساب ظهارة البرعم السني، أو البقايا التي يخلفها البرعم بعد بزوغ الأسنان أوحتى بعد القلع. وقد صنفت منظمة الصحة العالمية في تصنيفها للأورام عام ٢٠٠٥ هذا الورم على أنه مجموعة من الأورام، يمثل كل نوع من هذه المجموعة ورماً له صفاته السريرية والشعاعية الخاصة. وتكمن خطورته في انتشاره الموضعي، وتدميره للبنى المجاورة، كما أن نسبة النكس عالية بعد الاستئصال الجراحي. وقد تم في العقدين الأخيرين إنجاز الكثير من الأبحاث الكيميانسيجية المناعية كمحاولات جادة للكشف عن أسباب نشوء هذا الو رم ووضع علاج دوائي له. وقد كان لمستقبل عامل النمو البشري دوراً هاماً في نشوء بعض الأورام وتحديد السلوك الحيوي لها.

يهدف هذا البحث إلى دراسة أثر مستقبل عامل النمو البشرو ي في الخلايا الورمية لورم مصورات الميناء. ودراسة النشاط التكاثري والسلوك الحيوي لهذا الورم.

المواد والطرائق: تم دراسة ٢٥ عينة من ورم مصورات الميناء دراسة نسيجية وكيميانسيجية مناعية، حيث لونت العينات بالهيماتوكسلين إيوزين كملون نسيجي، وبالملونين المناعيين EGFR و Ki67.

النتائج: كان متوسط عمر المرضى ٤٣،٢ سنة. وقد كان هناك ميل لإصابة الإناث (٧٢%)، وشملت العينات المدروسة على ١٢ عينة ذات نموذج نسيجي جرابي و٧ ضفيري و ٦ عينات ذات نموذج مختلط شوهد فيها النموذج الكيسي. شوهد في العينات نماذج مختلفة من أنواع الجزر الورمية، فقد رصد ١٥ عينة احتوت على النمط التقليدي ذي الخلايا المركزية الشبيهة بالخلايا النجمية الشبكية ، و١٣ عينة احتوت النمط الحرشفي و ٢ حبيبي و٦ كيسي و ٥ ليفي.

أما أثر الـ EGFR فقد ظهر مرضياً في ١٩ عينة وضعيفاً في ٥ عينات وسلبياً في عينة واحدة. وقد اقتربت نتائج أثر الـ Ki67 من نتائج الكاشف الأول.

وبالدراسة الاحصائية تبين وجود علاقة بين أثر الملونين EGFR و Ki67 وبين الأنماط النسيجية المختلفة للجزر الورمية ($P<0.01$). كما تبين وجود علاقة وثيقة بين الملونين المناعيين ($P<0.01$). وكذلك وجد علاقة بين الـ Ki67 وحجم الجزر الورمية ($P<0.01$).

الخلاصة: إن ورم مصورات الميناء هو ورم إيجابي مستقبل عامل النمو البشري، وأن هذا العامل يلعب دوراً هاماً في النشاط التكاثري للخلايا الورمية والسلوك الحيوي لورم مصورات الميناء. وا ٍن النشاط التكاثري يزداد كلما صغر حجم الجزر الورمية الظهارية.

Exploration of The Clinical Risk Degree of Ameloblastoma (immunohistochemical study)

Introduction and purpose: Authors agree that ameloblastoma is a benign but aggressive tumor that develops in the jaw area either from tooth bud epithelium, or the epithelial remnants left after tooth eruption or extraction. The WHO classified the ameloblastoma in its 2005 tumors classification as a group of tumors, each one of tumors of this group has its own clinical behavior and radiographic appearance. The local invasion and destruction of the adjacent structures are the source of risk in ameloblastoma. Nevertheless, a high rate of recurrence is reported after surgery. A lot of immunohistochemical researches have been conducted in the last two decades in attempt to elucidate the etiologic factors and treatment modalities for this tumor. Epithelial growth factor receptor (EGFR) has been shown as an important factor in the genesis of some types of this tumor that affects its behavior.

The aim of this research is to study the expression of the EGFR in the tumor cells of ameloblastoma, and the proliferation activity and biological behavior of this tumor.

Methods and Materials: 25 specimen of ameloblastoma have been studied immunohistochemically with EGFR and Ki67 markers.

Results: Average age of patients was 43.2 years. A tendency to affecting females was observed (72% of affected patients were females). Observed tumor types were as follows: 12 follicle type, 7 plexiform type, 6 with mixed types with cystic island. Different patterns of tumor epithelial islands have been seen in the specimens, 15 with classical pattern with cells resembling the setilet reticulum, 13 with an acanthomatous pattern, 2 with a granular pattern, 6 with a cystic pattern, 5 with a desmoblastic pattern.

EGFR was found to be highly expressed in 19 specimens, mildly expressed in 5 specimens, and negative in only one specimen. Ki67 expression was close to that of EGFR.

There was a statistically significant relation between the expression of the EGFR & Ki67 markers and the different patterns of the tumor islands ($p<0.01$). There was a statistically significant relation between the expression of the two markers ($p<0.01$).There was also a statistically significant relation between the Ki67 expression and the size of the tumor islands ($p<0.01$).

Conclusion: Ameloblastoma is a positive EGFR tumor, and this factor plays an important role in the biological behavior and proliferation activity of this tumor. The proliferation activity is expected to increase as the size of the tumor islands increases.

تصريح

لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم أخذه بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو في أية جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي.

الإهداء

- إلى الخالق العظيم، نور السماوات والأرض، **الله جل جلاله**، أرفع يدي طالباً منه التوفيق...
- إلى سيد الثقلين، من جاء برسالة إقرأ، **رسول الله صلى الله عليه وسلم**...
- إلى صاحب القلب الكبير، والعلم الغزير، والنفس المطمئنة، واليد المعطاءة.

والدي الحبيب...

- إلى الروح الطاهرة، وصاحبة الفضل الأكبر، من حملت الهم بلا منة ، وقدمت كل ما عندها بوفاء، ومازالت مستمرة بالعطاء.

والدتي الحبيبة....

- إلى من نشأت معهم، فكانوا خير معين، من بصحبتهم كان السرور، لهم ولأبنائهم كل الحب و التقدير.

إخوتي الأحباء...

- إلى من جمعني الله بها، فكانت سعادة وهناء، وطمأنينة ووفاء، إلى من أتمنى لها الترقي في مراتب العلم.

زوجتي الغالية...

- إلى الزهرتين اليانعتين، ومقلتا العينين، من رزقت بهما حباً، سارة وطبيبة.

ابنتي الغالتين...

- إلى من صحبتهم دهراً، وأخذت منهم كرماً، من بذكراهم يعود الحنين، لأيام لاتعرف إلا العطاء، إلى البعيد منهم والقريب، وا ِلى من سبقنا إلى دار البقاء.

أصدقائي الأوفياء...

أهدي إليكم جميعاً هذا العمل راجياً القبول.

"ومن لم يشكر الناس لم يشكر الله "

(رواه أحمد)

هذا البحث، هو لبنة في بناء البحث العلمي الكبير، وخطوة في طريق المعرفة الطويلة، التي لا نعرف لها بداية، وليس لها نهاية. وهو ثمرة جهد متواصل، لأناس وهبوا أنفسهم للعلم، فكان من الواجب أن أقدم لهم شكراً عرفاناً لجهودهم وعطائهم. وإن كانت القائمة تطول فمن دواعي السرور أن أذكرهم جميعاً .

وأبدأ بصاحب الفضل الأكبر في إتمام هذا البحث رغم الصعوبات التي مررت بها، فكان إصراره على إتمام البحث حافزاً لي، وشاحذاً لعزيمتي... **الأستاذ الدكتور أحمد منديلي**، نقيب المعلمين في جامعة دمشق، وعضو لجنة الحكم.

كما أقدم شكري وامتناني للمشرف على هذا البحث **الدكتور شريف بركات** الذي وهبني من وقته الكثير، وتابعني باهتمام، ووجهني باحترافية علمية عالية.

كما أشكر **الأستاذ الدكتور أيمن سراج** ، عضو لجنة الحكم على تفضله بالتحكيم وإبداء الملاحظات القيمة على هذا البحث، وتكلفه عناء السفر.

والشكر كل الشكر للأساتذة والمدرسين في قسم التشريح المرضي الذين كان لهم أثراً علمياً وعملياً في هذا البحث، الدكتور ممدوح محارب، والدكتور نبيل قوشجي. وللمشرفين العاملين وطلاب الدراسات العليا، الذين أبدواهتماماً علمياً بهذا العمل.

كما أشكر عمادة كلية طب الأسنان ممثلة بالعميد **الأستاذ الدكتور محمد يوسف**، ونائبيه **الأستاذ الدكتور محمد تيناوي، والأستاذ الدكتور محمد سالم ركاب** على تعاونهم واهتمامهم ورغبتهم في إنجاز هذا البحث.

كما أشكر الأساتذة في قسم جراحة الوجه والفكين في كلية طب الأسنان، وعلى رأسهم الأستاذ **الدكتور عيسى وهبة** رئيس القسم لتقديمه بعض التسهيلات التي ساعدت كثيراً في متابعة بعض الحالات في مشفى جراحة الوجه والفكين. وكذلك لابد أن أذكر **أستاذنا الفاضل الدكتور عبد الإله طليمات** لما أبداه لي من عطف ورعاية واهتمام لإتمام هذا البحث.

ولا بد أن أذكر الذين كان لهم فضل المساعدة في تجميع عينات البحث، **الدكتور أيهم الأحمد** رئيس قسم التشريح المرضي في مشفى ابن النفيس، و**الدكتور ماهر نصار** نائب رئيس قسم التشريح المرضي في مشفى البيروني، و**الدكتور غياث حامد**. كما أشكر **الأستاذ محمد ناصر** المشرف في قسم الإحصاء في كلية الإقتصاد في جامعة دمشق على إشرافه على الدراسة الإحصائية.

والشكر كل الشكر للوالد الحبيب **الأستاذ محمد عزت الخالدي** على قيامه بالتدقيق اللغوي لنص الرسالة.

والشكر لكل من ساعد وساهم في إنجاز هذا العمل ممن نسينا ذكرهم، ولكل من حضر المناقشة، وقرأ الرسالة أو بعضاً منها.

بسم الله الرحمن الرحيم

١. المراجعة النظرية:

١,١.المقدمة التاريخية:

في سنوات ما بعد الحرب العالمية الثانية وخاصة في العقود الثلاثة الأخيرة، حدث تقدم هام في فهم طبيعة وتركيب وسلوك الأورام سنية المنشأ. قبل ذلك كان هناك محاولات ملفتة للنظر لتصنيف هذه الأورام بشكل منطقي . فقد ذكر Reichart [١٠٤] أنه في عام ١٨٨٧م قسم Bland-Sutton الأورام سنية المنشأ إلى تلك التي تنشأ من شذوذات عضو الميناء، ومن شذوذات الجراب والحليمة، وشذوذات البرعم السني بالكامل، ووضع مجموعة خامسة وهي الأورام السنية الشاذة.[١٠٤]

تضمن تقرير منظمة الأسنان البريطانية والتي نشأت عام ١٩١٤م وشارك بها المؤلفون Gabell و James و Payne كلاً من الأكياس الجذرية والتاجية على أنها أورام سنية (Odontogenic Tumor)، وقد صنفت الآفات ضمن ثلاث مجموعات حسب المنشأ (ظهاري و ضام ومختلط).[١٠٤]

نشر Thoma و Golman عام ١٩٤٦م تصنيفا قسَّما فيه الأورام سنية المنشأ إلى أورام تنشأ من الوريقة الخارجية و أورام تنشأ من الوريقة المتوسطة و أورام تنشأ من كليهما. وقد قُبل ذلك التصنيف بشكل واسع في المؤلفات الطبية وكان أساساً للتصنيف الذي طبع عام ١٩٥٠ من قبل الأكاديمية الأمريكية لأمراض الفم.[١٠٤]

في عام ١٩٥٨م عرض Pindborg و Clausen تصنيفاً يقسِّم الأورام الظهارية سنية المنشأ إلى مجموعتين اعتماداً على ما إذا كان هناك تغيرات ملحوظة على النسيج الضام أو لا. طُوِّر هذا المفهوم ونُقِّح من قبل لجنة من المشرحين المرضيين للفم والمعينين من قبل منظمة الصحة العالمية (WHO) برئاسة Jens Pindborg . وقد نشرت توصياتهم عام ١٩٧١م في كتاب التصنيف النسيجي للأورام سنية المنشأ و الأكياس الفكية والآفات المشابهة.[١٠٤]

نُقِّح هذا المفهوم عام ١٩٩٢م في النسخة الثانية لسلسلة (WHO) تحت عنوان بسيط وهو (التصنيف النسيجي للأورام سنية المنشأ والذي قسم كلاً من الأورام سنية المنشأ السليمة والخبيثة إلى أورام ذات ظهارة سنية مع عدم وجود منشأ متوسطي ظهاري، وذات ظهارة سنية مع وجود منشأ متوسطي ظهاري. [١٠٤]

تم بشكل متزامن نَشْرُ عدد كبير من الدراسات السريرية والمخبرية في مجال الأورام سنية المنشأ في مجلات محكَّمة كان لها أثر كبير في فهمنا لهذه الآفات. [١٠٤]

وجد Bhaskar [١٣] أن الأورام سنية المنشأ تشكل ٢,٤ % من الآفات التي تؤخذ فيها الخزعة في العيادة السنية. وفي دراسة مقارنة أحدث في المكسيك كانت النسبة ٢,٥ % [٨٣].

شكلت الأورام سنية المنشأ والتنشؤات الورمية والآفات الأخرى في عظام الفكين تحديات سريرية وشعاعية ونسيجية لعدة سنوات. كان الظهور الأول للأورام سنية المنشأ في المنشورات النسيجية لمنظمة الصحة العالمية (WHO) عام ١٩٧١م [٩٨] ذا تأثير قوي على الاهتمام العام للدراسات المتخصصة في حقل التشريح المرضي الفموي. وأدى ذلك إلى الاهتمام بأبحاث الأورام سنية المنشأ ونشر النتائج .

تنشأ الأورام سنية المنشأ من العناصر الظهارية والـ Ectomesenchymal بالمشاركة أو دون مشاركة مع العناصر الضامة الجنينية mesenchymal والتي كانت جزءاً من عضو الميناء (البرعم السني)، ولذلك فإن هذه الأورام تتواجد بشكل خاص في عظام الفكين (داخل عظمية أو ذات توضع مركزي)، أو في المخاطية الفموية المغطية لمنطقة براعم الأسنان (محيطية التوضع). وقد تحدث هذه الأورام في أي مرحلة من مراحل حياة الإنسان.[١٠٤]

ويجب علينا أن ندرك بأن الترابط بين العلامات المجهرية وبين المعلومات النسيجية والسريرية و الشعاعية في كثير من الحالات أساسي في تأكيد تشخيص التشريح المرضي. فالتشخيص المبني فقط على أساس العلامات المجهرية قد لا يكون حاسماً و لا يمكن الاعتماد عليه.[١٠٤]

وكذلك يمكن أن تكون المعرفة الدقيقة لما يعرف بالعلامات الوبائية الأساسية كالعمر والجنس والتوضع ذات قيمة كبيرة في تطوير التشخيص التفريقي . كما أن الفهم الصحيح للسلوك الحيوي للأورام سنية المنشأ ذو أهمية أساسية لوضع التشخيص النهائي وخطة المعالجة. [١٠٤]

وعلى مر السنين – وتحديداً منذ عام ١٨٦٧م عندما قدم الطبيب الفرنسي Broca [١٧] تصنيفاً لأورام ذات منشأ نسيجي سني – طُرح عدد من التصانيف النسجية للمساعدة في فهم هذه المجموعة المعقدة من الآفات. كانت معظم هذه المحاولات الباكرة معقدة أو أن المصطلحات التي استُخدمت كانت متقلبة. [١٠٤]

ولابد أن نأخذ بعين الاعتبار الوقت اللازم لأي مركز أبحاث لتجميع الحالات المدروسة بأعداد مناسبة وتجميع البيانات والمتابعة اللازمة للمعلومات للحصول على أفضل النتائج. وبسبب التنوع الكبير في النسج المشاركة في هذه الأورام، اعتبرت التصنيفات الأخيرة ناجحة وملائمة. [١٠٤]

ومن بين الحاجيات الأساسية للدراسات والاصطلاحات المقارنة إحداث اتفاقية عالمية للمعايير النسيجية من أجل تعريف وتصنيف الأورام سنية المنشأ، ووضع مصطلحات معيارية. ونتيجة لجهود تعاونية امتدت لخمس سنوات نظمتها منظمة الصحة العالمية (WHO) وأنجزها مركز المراجع العالمي في قسم التشريح المرضي الفموي بكلية طب الأسنان الملكية، في كوبنهاغن، الدانمارك، كان هناك أول اطلاع على تصنيف الأورام والأكياس سنية المنشأ والآفات المشابهة والذي نشر عام ١٩٧١م [٩٨] . كان التصنيف قائماً على أساس مفهوم وضعه Pindborg و Clausen عام ١٩٥٨م [٩٧] وذلك بأن التفاعل المميز بين مكونات النسج الظهارية والجنينية المتوسطة والخارجية (ectomesenchymal) تحدث خلال التطور الطبيعي للإنسان، لذلك تلعب دوراً هاماً في نشوء الأمراض والتمايز النسيجي للأورام سنية المنشأ. وقد أثمرت جهود الـ (WHO) عن أول تصنيف للأورام سنية المنشأ، وقد صدرت النسخة الثانية المعدلة من التصنيف في عام ١٩٩٢ [٥٩] . وكان هذا التصنيف جيداً كغيره من الإصدارات لسلسلة منظمة الصحة العالمية للتصنيف النسيجي للأورام الذي نشر عام ١٩٦٧، ولكنه لم يعتبر مرجعاً بل كان مرشداً يسهل استعمال شكل واحد من المصطلحات، وهذا يسهل الاتصال بين اختصاصي الأورام. مع أن تصنيف الـ(WHO) يركز على النسج، فإنه يحتوي على رصيد صغير ومتقطع عن المعلومات الوبائية مثل العمر والجنس والتوضع والعلامات الشعاعية المتعلقة بموجودات كل ورم. [١٠٤]

في عام ٢٠٠٣ أقيم المؤتمر التحريري والاتفاق الجماعي (The Editorial and Consensus Conference) في ليون بفرنسا، ومن خلال ورشات العمل التي تخللته تم وضع تصنيف جديد لأورام الرأس والعنق، وبمشاركة الأكاديمية العالمية للتشريح المرضي وقسم

التشريح المرضي في المشفى الجامعي في زوريخ في سويزرلاند، تم نشر تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام ٢٠٠٥. [١٠]

١,٢. تصنيف الأورام السنية المنشأ والآفات المشابهة:

قدم هذا التصنيف في المؤتمر التحريري والإتفاق الجماعي (The Editorial and Consensus Conference) الذي أقيم في ليون في فرنسا بإشراف (WHO/IARC) في تموز عام ٢٠٠٣ في سياق الإعداد للنسخة الجديدة للكتاب الأزرق لمنظمة الصحة العالمية (WHO) (التشريح المرضي ومنشأ أورام الرأس والعنق) (*Pathology and Genetics of Tumours of the Head and Neck.*) ، و تم نشر تصنيف منظمة الصحة العالمية الجديد عام ٢٠٠٥ بمشاركة الأكاديمية العالمية للتشريح المرضي وقسم التشريح المرضي في المشفى الجامعي في زوريخ في سويزرلاند. [١٠]

ورد هذا التصنيف في الفصل السادس من ذلك الكتاب. [١٠]

١,٢,١. التنشؤات الورمية والآفات شبه الورمية التي تنشأ من عضو الميناء :

١) <u>السليمة:</u>

I. الظهارة السنية مع لحمة ليفية طبيعية، لا وجود للنسج المتوسطية ذات المنشأ الظهاري:

A. أورام مصورات الميناء: Ameloblastomas

- الصلد / متعدد الأكياس Solid / Multicystic
- خارج عظمي / المحيطي Extraosseous / Peripheral
- ليفي Desmoplastic
- وحيد الكيس Unicystic

B. الورم الحرشفي سني المنشأ Squamous odontogenic tumor

C. الورم الظهاري المتكلس سني المنشأ Calcifying epithelial odontogenic tumor

D. الورم المشبه بالغدي سني المنشأ Adenomatoid odontogenic tumor

E. ورم الكيس السني المتقرن Keratinized cystic odontogenic tumor

II. ظهارة سنية مع نسيج متوسطي ذو منشأ ظهاري ، مع أو دون تشكل نسج سنية قاسية:

- الورم الليفي ذو الخلايا المصورة للميناء Ameloblastic fibroma
- الورم الليفي العاجي ذو الخلايا المصورة للميناء Ameloblastic fibrodentinoma
- الورم الليفي السني ذو الخلايا المصورة للميناء Ameloblastic fibro-odontoma

- الورم السني المعقد Complex odontoma
- الورم السني المركب Compound odontoma
- الورم السني ذو الخلايا المصور للميناء Odontoameloblastoma
- الورم الكيسي المتكلس سني المنشأ Calcifying cystic odontogenic tumor
- الورم التاجي ذو الخلايا الشبحية Dentinogenic ghost cell tumor

III. نسج متوسطة و/أو نسج متوسطية ذات منشأ ظهاري سنية المنشأ مع أو دون ظهارة سنية:

- الورم الليفي سني المنشأ (النمط الغني بالخلايا الظهارية، والنمط الفقير بالخلايا الظهارية) Odontogenic fibroma (epithelium-poor and epithelium-rich types)
- الورم المختلط سني المنشأ أو الورم الليفي المختلط Odontogenic myxoma or fibromyxoma
- ورم مصورات الملاط Cementoblastoma

٢) **<u>الخبيثة</u>** (السرطانات <u>الظهارية</u> سنية المنشأ) Malignant tumors (odontogenic carcinomas)

A. ورم مصورات الميناء الخبيث المنتقل Metastasizing, malignant ameloblastoma

B. السرطان الظهاري لمصورات الميناء Ameloblastic carcinoma

- الأولي primary
- الثانوي(سيء التمايز)، داخل عظمي secondary (dedifferentiated), intraosseous
- الثانوي(سيء التمايز)، خارج عظمي secondary (dedifferentiated), extraosseous

C. السرطان الظهاري شائك الخلايا البدئي داخل العظمي Primary intraosseous squamous cell carcinoma (PIOSCC)

- النمط الصلد PIOSCC solid type
- المشتق من الأكياس سنية المنشأ PIOSCC derived from odontogenic cysts
- المشتق من ورم الكيس السني المتقرن PIOSCC derived from keratinizing cystic odontogenictumor

D. السرطان الظهاري ذو الخلايا الرائقة سني المنشأ Clear cell odontogenic carcinoma

E. السرطان الظهاري ذو الخلايا الشبحية سني المنشأ Ghost cell odontogenic carcinoma

٣) **<u>الخبيثة</u>** (السرطانات العفلية سنية المنشأ) Malignant tumors (odontogenic sarcomas)

A. الورم الليفي العفلي ذو الخلايا المصورات للميناء Ameloblastic fibrosarcoma

B. الورم الليفي العفلي السني ذو الخلايا المصورة للميناء Ameloblastic fibrodentino- and fibro-odontosarcoma

١,٢,٢. ملاحظات على تصنيف الأورام:

إن صيغة الجمع عند ذكر أورام مصورات الميناء يشير ويؤكد ما قد تم تحقيقه مؤخراً من تقدم، حيث أنه من غير الكافي أن يشخص الورم فقط على أنه ورم مصورات الميناء، فهناك عدة أنماط من هذا الورم وهناك أهمية عظمى من حيث أنها تبدي اختلافات واضحة في مظهرها السريري والشعاعي كما هو الحال في سلوكها الحيوي. [١٠٤]

الأورام السليمة والأفات الشبيهة بالأورام الناتجة على حساب البرعم السني والتي تبدي ظهارة سنية المنشأ مع لحمة ليفية ناضجة دون نسيج متوسطي ذي منشأ ظهاري

١,٣,١. مدخل إلى أورام مصورات الميناء:

أظهرت دراسة منشورة عام ١٩٩٥ معتمدة على ٣٦٧٧ حالة ورم مصورات الميناء [١٠٣] أنه من غير المناسب في أية دراسة متخصصة أن يستعمل التشخيص "ورم مصورات الميناء Ameloblastoma" دون تحديد النوع.

واعتماداً على العلامات السريرية والشعاعية والحيثيات النسيجية والسلوكية والإنذار، يمكن تمييز ثلاثة أو أربعة أنواع لورم مصورات الميناء:

- ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس (SMA) Solid/Multicystic Ameloblastoma
- ورم مصورات الميناء وحيد الكيس Unicystic Ameloblastoma (UA)
- ورم مصورات الميناء محيطي Peripheral Ameloblastoma (PA)
- ورم مصورات الميناء الليفي Desmoplastic Ameloblastoma (DA)

النوعين الأول والثاني (SMA و UA) تم العمل عليهما إلى أبعد الحدود، وذلك بسبب العلامات النسيجية والشكلية لهما. أما النوع الأخير (DA) فقد أضيف لقائمة الأورام المعروفة والمقبولة، لأن الدراسات الحديثة [٩٢، ٦، ٥١، ١٣٦، ١١٢] قدمت دعما قوياً حول النزاع القائم حول أهليته في تمثيل نوع رابع لورم مصورات الميناء. إن الشكل النموذجي للمكونات الظهارية والتليف المميز في اللحمة والمظهر الشعاعي غير الاعتيادي و الاختلافات في التوضع التشريحي بالمقارنة مع باقي الأنواع، اقترح هذا كله أن هذا الورم قد يعتبر إمراضية سريرية مستقلةوليس فقط اختلافاً نسيجياً لورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس (SMA).[١٠٤]

لكل نوع من هذه الأنواع علاماتها السريرية والشعاعية والنسيجية، وبالتالي قيمتها كاعتبارات فردية. وكما ذُكر سابقا تبين خلال العشر سنوات الأخيرة أن تقسيم ورم مصورات الميناء القديم لعدة أنواع كان ملائماً . وعلى المشرحين المرضيين وجراحي الوجه والفكين أن يستوعبوا الطبيعة الحقيقية والسلوك الحيوي لكل نوع على حده. وإذا أغفل هذا الموضوع فإنه قد يتسبب في تدخل جراحي واسع غير ضروري و عادة يكون متعدداً . [١٠٤]

إن مصطلح ورم مصورات الميناء الصلد/متعدد الأكياس بحاجة إلى مزيد من المناقشة، حيث يبدأ ورم مصورات الميناء التقليدي داخل العظم كورم ظهاري صلد، في بعض الحالات تبقى الجزر الظهارية صغيرة نسبيا. وقد يكون هناك ميل بسيط للتحول الكيسي ضمن المكونات الظهارية، ولكن تبقى الأورام صلدة . (١٠٤)

في حالات أخرى تنمو الجزر الورمية الظهارية ثم تصبح كيسية الشكل، و تبدأ هذه العملية الانحلالية في وسط الجزر حيث يتعذر على الخلايا استقبال كمية كافية من الغذاء. قد تنتشر هذه الظاهرة إلى عدة جزر حيث تميز أولا بشكل مجهري ثم تصبح لاحقا واضحة فيما بعد. وهذا ما دعانا لاستعمال مصطلح ورم مصورات الميناء الكيسي من قبل الممارسين في البداية. ولسوء الحظ سبب هذا المصطلح تشويشا مع ورم مصورات الميناء وحيد الكيس و الذي لديه سلوكاً حيوياً مختلفاً وا إنذاراً أفضل من ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس. وهكذا فمن الضروري إدارك الفارق بين هذه المصطلحات. (١٠٤)

١,٤. ورم مصورات الميناء الصلد / متعدد الأكياس

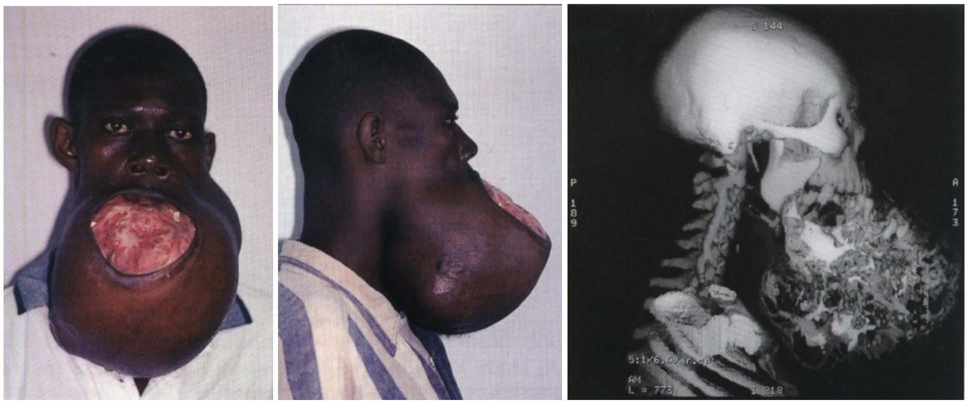
عرُف الورم الذي يقابل اليوم بمعاييره التشخيصية ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس منذ ١٨٠ سنة تقريباً. في عام١٨٢٧ نشر Cusack [٢٤]تقريراً يصف بشكل واضح ماهو ورم مصورات الميناء. أعطى Broca [١٦] أول وصف تفصيلي لورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس عام ١٨٦٨. خلال عامي ١٨٨٤-١٨٨٥ درس Malassez [٧٣، ٧٤] أوراماً سنية المنشأ واقترح اسم (الورم الظهاري الميناثي "epithelioma adamantin"، بما يعرف اليوم بورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس) وبين أنه من الممكن أن ينشأ على حساب البقايا الظهارية السنية المنشأ (epithelial debris).

تغير مصطلح الورم الميناثي (adamantinoma) في عام ١٩٣٠ [٤٨] وخاصة في الدول الناطقة باللغة الانكليزية إلى مصطلح أكثر تخصصاً وهو ورم مصورات الميناء، والذي ما زال يستعمل حتى الآن. من الممكن أن مصطلح الورم الميناثي (adamantinoma أدامانتينوما) قد اعتبر اسماً مغلوطاً كما هو الحال بالنسبة إلى الميناء التي لا يشكل إحدى منتجات هذا الورم. إن الخلايا الاسطوانية المحيطية المميزة للجزر الورمية هي ليست مصورات الميناء الحقيقية، ولذلك فإن هذه الأورام غير قادرة على إنتاج الميناء، وخاصة أن الجزر الورمية منطمرة في نسيج ضام ليفي ناضج. نُشر وصف مصطلح ورم مصورات الميناء بمعاييره النسيجية بواسطة Baden [٩] عام ١٩٦٥م .

١,٤,١. لمحة سريرية وشعاعية:

يعتبر ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس عادة ورماً ظهارياً سليماً، وهو بطيء النمو مع عدائية موضعية، ومعدل عالٍ للنكس إذا لم يستأصل بشكل كامل. من الضروري جدا أن نفهم أن السلوك الحيوي لورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس هو سلوك ورم خبيث من الدرجة المنخفضة. ويتوضع بشكل مركزي داخل العظم في كلا الفكين. وهناك علامات سريرية قليلة وقد تكون غائبة في المراحل الأولى.يترافق أحياناً مع زيادة في تشوه الوجه، وقد تتقلقل الأسنان في المنطقة المصابة، وقد يحدث كسرعفوي في بعض الحالات التي تُشمل فيها حافة العظم الطبيعي لقاعدة الفك. يكون الجزء المصاب من الفك متصلباً ومتضخماً، يحدث الألم بشكل متكرر وغالبا ما يكون خفيفاً، يحدث الألم بسبب ضغط الورم على الأعصاب المحيطية أو بسبب إلتهابٍ ثانوي. تسبب الأورام التي تستمر بالنمو ترققاً بالعظام المحيطة

بحيث يسمع بشكل واضح صوت تكسر قشرالبيض، وا ِن انثقاب العظم هو علامة متأخرة. وتم تسجيل ورم مصورات ميناء عرطل بشكل غير اعتيادي بواسطة Partriella ومساعدوه(٩٠) شكل (١)

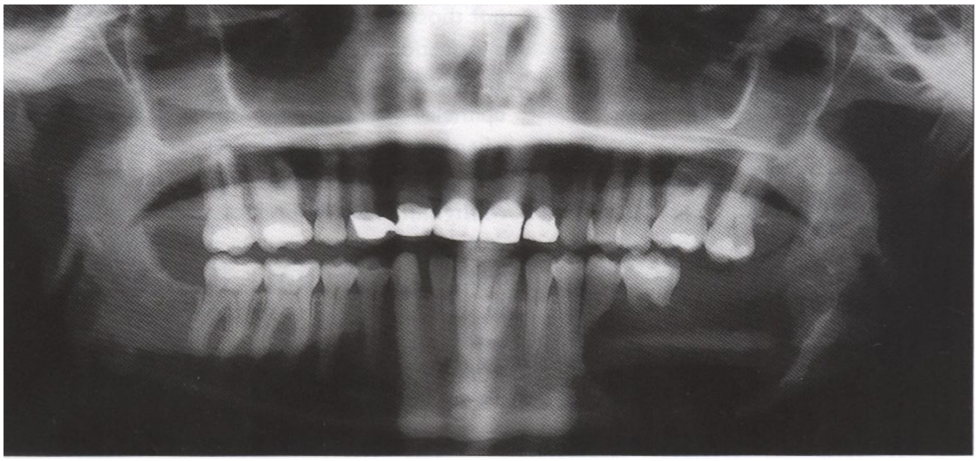


الشكل (١) : ورم مصورات الميناء المفرط لمدة تزيد عن ١٦ سنة حتى وصلت إلى حجم ضخم ومع ذلك بقيت سليمة. يمدد ورم مصورات الميناء المفرط النسج َ ، لاحظ الزيادة الكبيرة في طول اللثة. وبحاجة كذلك إلى تغذية. لاحظ كذلك الأوعية الدموية الكبيرة. التصوير الطبقي المحوري سيظهر نفس العلامات الموجودة في معظم أورام مصورات الميناء والتي هي تعدد الأجواف الكيسية، التمدد.(١٠٨)

شعاعياً يبدي ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس اختلافات كبيرة. الصورة النموذجية هي تخرب عظمي يظهر شعاعياً متعدد الحجر multilocular ، ولكن يمكن مشاهدة المظهر الشعاعي وحيد الحجرة unilocular (شكل ٢). في النموذج متعدد الحجر، يظهر بالعظم مناطق متعددة صغيرة وذات حدود واضحة شافة على الأشعة معطية مظهراً عاماً للآفة كقرص النحل أو فقاعات الصابون، وتتراوح الحجوم بين تخرب كبير حتى منتصف الفك، وبين أفة صغيرة محجوزة ضمن النتوء السنخي. (١٠٤)

أما النمط وحيد الحجرة unilocuar (ولا يقصد هنا ورم مصورات الميناء وحيد الكيس "unicystic") فتكون هناك منطقة واضحة الحدود من الشفافية الشعاعية التي تشكل حجرة واحدة. ويكون المظهر قريباً جداً للكيس التاجي أو الكيس السني المتقرن إذا ترافق هذا النوع بسن منطمر. وجد Ueno ومساعدوه (١٤٠) أنه بين ٩٧ حالة من ورم مصورات الميناء الصلد/

متعدد الأكياس كان٤٧ % منها وحيدة الحجرة، و٣٧ % متعددة الحجر ١٦% ذات مظهر فقاعات صابون أومركب من فقاعات الصابون ومتعدد الحجر .



الشكل (٢) ورم مصورات الميناء صلد لم يعالج لمدة ٦ سنوات، حدث نمو بطيء للورم مع إمتصاص عظمي واسع شمل الحافة السفلية للفم ومعظم جذر الرحى الأولى.[١٠٨]

٢,٤,١. الوبائيات:

١,٢,٤,١. <u>الانتشار والحدوث والتكرار النسبي:</u>

يمكن الحصول على الحيثيات الدقيقة لهذا النوع إذا سجلت كل حالة جديدة من حالات ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس في سجل للأورام، وفحصت المادة النسيجية من قبل متمرس بالأورام سنية المنشأ.[١٠٤] سجل Larsson و Almeren [٦٤] تخميناً معقولاً في حدوث ورم مصورات الميناء عند سكان السويد، وجدوا أن معدل الحدوث السنوي هو ٠,٦ حالة جديدة كل مليون شخص. وجد Gardner [٣٤] في دراسة أجريت في جوهانسبيرغ في جنوب إفريقيا أن الحدوث في كلا الجنسين كان ٢,٢٩ حالة جديدة كل سنة لكل مليون شخص عند السود و ٠,٣١ عند البيض، أما *التكرار النسبي* فيمكن الحصول عليه من عدة مصادر، ويبدي اختلافاً واسعاً من ١١% وحتى ٩٥,٤%.

راجع Reichart ومساعدوه [١٠٣] السلوك الحيوي لـ ٣٦٧٧ حالة ورم مصورات الميناء وردت في الأدب الطبي منذ عام ١٩٦٠ وحتى ١٩٩٣ جاعلين منها أوسع مراجعة لما نشر عن ورم

مصورات الميناء. وكان أحد أهداف هذه المقالة هو مقارنة الموجودات النسيجية في السنوات الأخيرة مع تلك المظاهر النسيجية الموضوعة من قبل Small و Waldron [١٢٧]، اللذين قيما ١٠٤٦ حالة من ورم مصورات الميناء. عانت دراسة Reichart ومساعدوه [١٠٣] من عدة صعوبات، منها الاختلاف في المعلومات الواردة في ٢٦٢ مقالة منشورة والتصانيف المستخدمة فيها. وا إن الفكرة المقبولة والتي تطورت خلال الأعوام الأخيرة عن تقسيم ورم مصورات الميناء إلى ثلاثة أنواع (الصلد/متعدد الأكياس التقليدي، وحيد الكيس، محيطي) قد طبقت بناء على مجموعة المعلومات المتوفرة، ففي بعض الظروف وخاصة عند اعتبار توضيح معدل العمر عند تشخيص ورم مصورات الميناء الكلاسيكي كانت النتيجة أقل وضوحاً بسبب الظروف المحيطة بكتابة المقالات التي ذكرت سابقاً.[١٠٣]

١,٤,٢,٢. العمر :

كان معدل عمر المرضى عند التشخيص (عدد المقالات ٢٢٨٠ بما في ذلك مقالات وتقارير الحالات) ٣٥,٩ سنة مع مدى من ٤–٩٢ سنة. وعلى أساس تقارير الحالات فقط (٦٥٠) كان معدل العمر عند التشخيص ٣٧,٤ سنوات بمجال ٤–٩٢ سنة. وكان معدل العمر عند الذكور ٣٩,٢ سنة بوجود فارق هام (القيمة الاحتمالية P<٠,٠٥) عن معدل العمر عند الإناث ٣٥,٢ سنة. يوافق Reichart و Philipsen [١٠٣] على الحسابات اللاحقة التي أجراها Gardner [٣٥] ويعتبر أن تخمينه متوسط العمر ٢٩ سنة عند تشخيص ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس التقليدي، و٢٢ سنة لوحيد لحجرة، و٥١ سنة للمحيطي مقبولة في هذا الوقت.

إن متوسط عمر المرضى المصابين بالورم في الفك العلوي كان ٤٧ سنة (١٧١ حالة)، مقارنة بأورام الفك السفلي بمعدل عمر ٣٥,٢ سنة (٣٩٣ حالة، القيمة الاحتمالية P<٠,٠٠١). سجل Ueno ومساعدوه [١٤٠] فارقاً هاماً في معدل العمر بين ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس ذي المظهر الشعاعي وحيد الحجرة وورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس ذي المظهر متعدد الحجر أوفقاعات الصابون (٢٦,٤ سنة مقابل ٣٧,٥ سنة).

١,٤,٢,٣. الجنس:

التوزع بين الذكور والإناث (٣٦٧٧ حالة) كان ٤٦,٧ % من الإناث و٥٣,٣ % من الذكور (١:١,١)[١٠٣].

.١,٤,٢,٤ الموقع: Location

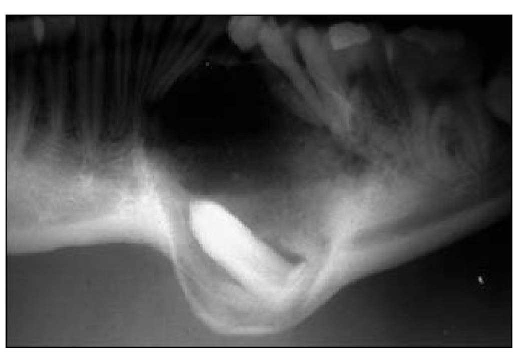
عندما قيمت تقارير الحالات كانت النسبة بين إصابة الفك العلوي (١٨٥حالة) وا إصابة الفك السفلي (٤٠٤ حالات) (١:٢,٢)[١٠٣] وعلى كل حال وباعتبار تقارير الحالات والمراجعات مع بعضها (١٩٣٢ حالة) نسبة الفك السفلي والفك العلوي (١:٥,٨) إن هذا الاختلاف بسبب أن أورام الفك العلوي تسجل في أغلب الأحيان في تقارير الحالات. وبالاستناد إلى البيانات المسجلة من قبل رتشارد ومساعديه [١٠٣] كان توضع ورم مصورات الميناء في الفك العلوي (٢٨٤ حالة) وفي الفك السفلي (١٦٤٨ حالة).

عند وضع الموقع والجنس في جدول كان هناك فارق هام (القيمة الاحتمالية $P<٠,٠٥$)، ومنطقة القواطع السفلية والشعبة الصاعدة أكثر إصابة عند الإناث .

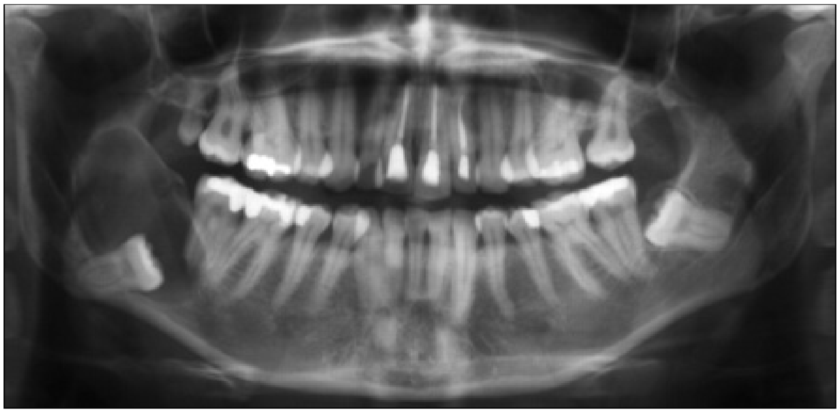
كانت منطقة الضواحك العلوية والجيوب الفكية عند الذكور الأكثر إصابة من الإناث بينما كانت الإصابة متساوية في منطقة الأرحاء.

١,٤,٣. ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس المتصاحبة مع الأسنان النطمرة:

يمكن الحصول على قيم حدوث ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس المترافقة مع الأسنان المنطمرة من مراجعة Reichart ومساعدوه [١٠٣]. تحرى Ueno ومساعدوه [١٤٠] ٩٠ حالة من ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس المتصاحبة مع الأسنان المنطمرة، وجدوا أن ٣٤ حالة (٣٠%) كانت متصاحبة مع أسنان منطمرة منها ٨٢% أرحاء ثالثة سفلية و١٥% أرحاء ثانية و٦% ضواحك وفي حالات إضافية إحتوى الورم على رحى رابعة. ولا يحتوي أي ورم في الفك العلوي على أسنان منطمرة (٥ حالات). شكل (٣)







شكل (٣) حالات متعددة من ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس متصاحبة مع أسنان منطمرة.

١,٤,٤. المنشأ المرضي :

يحدث ورم مصورات الميناء على حساب البقايا الظهارية ذات المنشأ السني، وأكثر تحديداً بقايا الصفيحة السنية. يجب أن يلاحظ توضع بقايا الصفيحة السنية خارج العظم في النسج الضامة للثة ومخاطية الأسناخ الدرداء (على سوية طبقة الخلايا القاعدية في الظهارة الفموية)، وهذا يسبب ورم مصورات الميناء المحيطي . وقد تم قبول أن ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس قد يحدث على حساب جدران الأكياس سنية المنشأ غير الورمية، بشكل خاص الكيس التاجي وورم الكيس السني المتقرن(١٠٤). تختلف الأراء حول ما يدعى بورم مصورات الميناء الجدارية mural . أشار Baden (٨) إلى أن حدوثه يتراوح بين ١٧,٨% و٣٠% ، وتتعلق بالموقع المفضل بورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس وهو الأرحاء الثالثة السفلية.

ومنذ زمن بعيد يصل حتى سنة ١٨٨٥ اقترح Malassez (٧٤) أن ورم مصورات الميناء الداخل العظم ينشأ من بقايا ملاسيه. كانت الرؤية المجهرية الأقدم لورم مصورات الميناء متوضعة بين الأسنان قرب قمة الحافة السنخية وهي التي وثقت مثل هذا الاقتراح للمنشأ النسيجي وخاصة منذ منتصف الخمسينيات وما قبل. وبشكل مشابه أظهرت تقارير بعض المؤلفين في النصف الأول من القرن العشرين اعتقادهم بأن المنشأ المحتمل لورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس هو عضو الميناء.

١,٤,٥. التشريح المرضي:

١,٤,٥,١. عيانياً :

تعتمد عملية الاستئصال، على إزالة الورم مع حواف عظمية سليمة. يظهر الورم ككتلة رمادية أوصفراء مكان العظم، يمكن قطع النسج الورمية بسهولة حيث لا تحتوي على مواد متكلسة.

تكون بعض الأفات صلدة بشكل كامل، ولكن في بعض الحالات يوجد فراغات كيسية، و عادة ماتكون صغيرة جدا ً ومتفرقة بشكل عشوائي. وباحتمالية أقل تكون الأكياس كبيرة ومنظر الآفة بشكل عام متعدد الأكياس. يتفاوت محتوى الكيس بين سائل أصفر إلى مادة نصف صلبة، في بعض الأحيان تحوي الآفة على كيس واحد وفي هذه الحالة يكون هناك شبه كبير بين ورم مصورات الميناء وحيد الكيس أو الكيس التاجي . على أية حال إذا برزت عقدة صغيرة واحدة أو أكثر من بطانة ملساء، عندها يجب الأخذ بعين الاعتبار كتشخيص تفريقي ورم مصورات الميناء وحيدة الكيس. وقد يشمل الورم سناً واحداً أو عدة أسنان [١٠٤].

١,٤,٥,٢. مجهريا:

تعاريف نسيجية:

وفقا لتعاريف منظمة الصحة العالمية ١٩٩٢م فإن ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس هو تنشؤ ورمي متعدد الأشكال يحتوي على ظهارة سنية المنشأ، تكون عادة على شكل جرابي أو حزمي محاطة بلحمة ضامة [٥٩].

أما التعريف المستعمل من قبل Reichart و Philipsen [١٠٤] والذي نشر في تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام ٢٠٠٥ [١٠] فهو:

تنشؤ ورمي متعدد الأشكال يحتوي على ظهارة سنية متكاثرة، ويحدث عادة في نموذجين أساسيين، النمط الجرابي والنمط الحزمي أو الضفيري. ففي النموذج الجرابي، يحتوي الورم على جزر من الخلايا الظهارية تشبه عضو الميناء أو الأجربة، بينما النمط الحزمي أو الضفيري تكون الظهارة فيه على شكل حزم متفاغرة ومتصلة. في كلا النمطين تكون مكونات الورم منطمرة في لحمة من النسيج الضام الناضج .

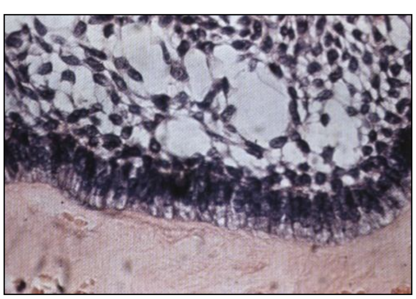
عموماً قد يبدي الورم كلا النمطين أو واحداً منهما. فمن الممكن تواجد كلا النمطين في نفس الورم [١٠٤].

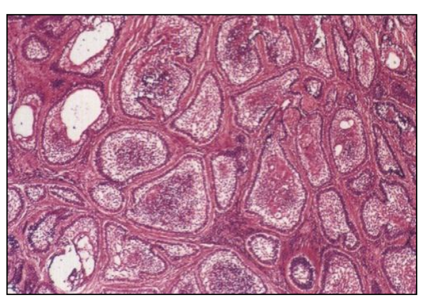
١,٤,٥,٢,١. الأنماط النسيجية :

النمط الجرابي وتكون فيه الجزر الورمية مؤلفة من كتلة مركزية من خلايا متعددة السطوح، أو خلايا نجمية ذات اتصال ضعيف تشبه نسيجاً شبكياً نجمياً، محاطة بطبقة من الخلايا المكعبة أو الأسطوانية الشبيهة بخلايا عضو الميناء الداخلية أو سليفة الخلايا المصورة للميناء preameloblasts (شكل ٤). وكثيرا ما يحدث التحلل الكيسي في هذه الجزر الورمية.

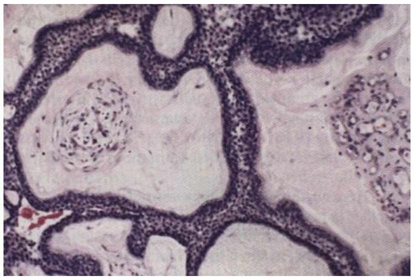
تشكل الظهارة الورمية في **النمط الضفيري** شبكة مرتبطة بطبقة من الخلايا المكعبة أو الأسطوانية الشكل تحصر بينها خلايا شبيهة بالخلايا النجمية الشبكية. قد يحدث التشكل الكيسي على حساب تحلل اللحمة أكثر من تشكله في الجزر الورمية (شكل ٤)[١٠٤]. وجد Reichart ومساعدوه [١٠٣] أن من أصل ٩٧ تقرير حالة، مثّل النمط الجرابي ٣٢,٥ % من الأورام، ومثّل النمط الضفيري ٢٨,٢ %.

استعمل Coleman ومساعدوه [٢٢] و Do Carmo و Silva [٢٦] التضريج بالفضة للمنطقة المنظمة لدورة النواة (AgNOR) للتحري عن الاختلافات قي السلوك بين أورام مصورات الميناء وأورام أخرى سنية المنشأ ، واستنتجوا أن (AgNOR) ليس مؤشرا جيداً لتكاثر الخلايا لكنه يمثل الاختلاف في النشاط الاستقلابي والانقسام. وهذه الاختلافات ليست من مكونات الورم.





شكل(٤) ورم مصورات الميناء الصلد / متعدد الأكياس، النمط الجرابي: تتكون الجزر من كتلة مركزية من خلايا متعددة السطوح، أو خلايا نجمية تشبه نسيجاً شبكياً نجمياً ، محاطة يطبقة من الخلايا المكعبة أو الأسطوانية الشبيهة بالبشرة الميناثية الداخلية أو سليفة الخلايا المصورة للميناء. تشكل بعض الجزر تحللاً كيسيا ً [١٠٧].



شكل(٥) النمط الضفيري: تشكل الظهارة الورمية شبكة مرتبطة بطبقة من الخلايا المكعبة أو الأسطوانية الشكل تحصر بينها خلايا شبيهة بخلايا الشبكة النجمية. يكون التحلل الكيسي غالباً على حساب اللحمة الضامة[١٠٧].

ويبدو أنه ليس هناك أهمية كبيرة في الاجراء السريري أو الجراحي إذا كانت الجزر الورمية جرابية أو ضفيرية أو أحد الاختلافات الكبيرة المجملةالمذكور ة هنا، وعلى أية حال فقد اقترح في الماضي أن النمط الحبيبي هو الأكثر عدوانية. إلا أن هذا الاقتراح لم يثبت ويعتبر اليوم بلا قيمة. من ناحية أخرى، يتطلب ورم مصورات الميناء ذو الخلايا الرائقة (clear cell) بعض الانتباه،لأنه على الأقل في بعض الحالات يكون قادراً على الفو التدميري موضعياً والانتقال العقدي والبعيد. تعتبر هذه الأورام اليوم سرطانات رائقة الخلايا سنية المنشأ (Clear Cell Odontogenic Carcinoma).[١٠٤]

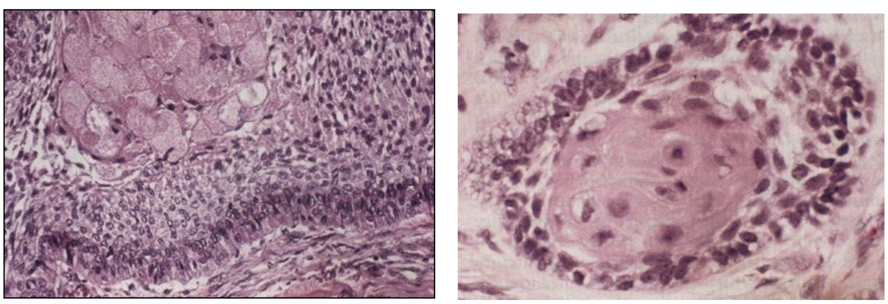
١,١,٢,٥,٤,١. ورم مصورات الميناء الحرشفي: Acanthomatous

يطلق هذا المصطلح عندما يكون هناك انقلاباً خلوياً حرشفياً واسعاً (شكل ٦)، وفي بعض الأحيان يتشكل القرنين ضمن الجذر الورمية وقد تتكلس اللآلئ المتقرنة، ويكون عادة في النمط العام لهذا الورم جرابي. وطبقا لـ Reichart ومساعدوه [١٠٣] فإن النوع الحرشفي يمثل ١٢,١% من مراجعة ٣٩٧ تقرير حالة وهو ثالث أكثر نمط نسيجي . ويجب أن يميز هذا النوع عن الورم السني شائك الخلايا الذي تكون فيه الخلايا المحيطية والجزر الورمية مسطحة بدل أن تكون اسطوانية .

٢,١,٢,٥,٤,١. **ورم مصورات الميناء الحبيبي: Granular cell Ameloblastoma** (الشكل٦):

يطلق هذا المصطلح عندما تبدي الخلايا النجمية الشبكية تحولاً حبيبياً واسعاً. في بعض الآفات تتكون الجزر أو الأعشاش الورمية من خلايا حبيبية.

في دراسة لـ ٢٠ حالة من ورم مصورات الميناء ذي الخلايا الحبيبية وجد Hartman[٤٣] أن هذا النمط يشكل ٥% من أورام مصورات الميناء. قد تكون الخلايا الحبيبية مكعبة أو أسطوانية أومدورة، وتمتلئ هيولاها بالحبيبات المحبة للحمض، حددت هذه الحبيبات الهيولية بالتركيب الدقيق على أنها تجمعات من الليزوزومات [٨٤، ٦٠]. أجرى Kumamoto وOoya [٦٠] دراسات كيميائية مناعية على ٦ حالات من ورم مصورات الميناء الحبيبي فوجدا أن هذه الحبيبات قد تكونت بسبب زيادة في موت الخلايا المبرمج، وترافقت مع البلعمة (phagocytosis) بجوار الخلايا الورمية . وقد تتواجد الخلايا الحبيبة في مختلف الأورام السنية و غير السنية المنشأ. [٦٠]

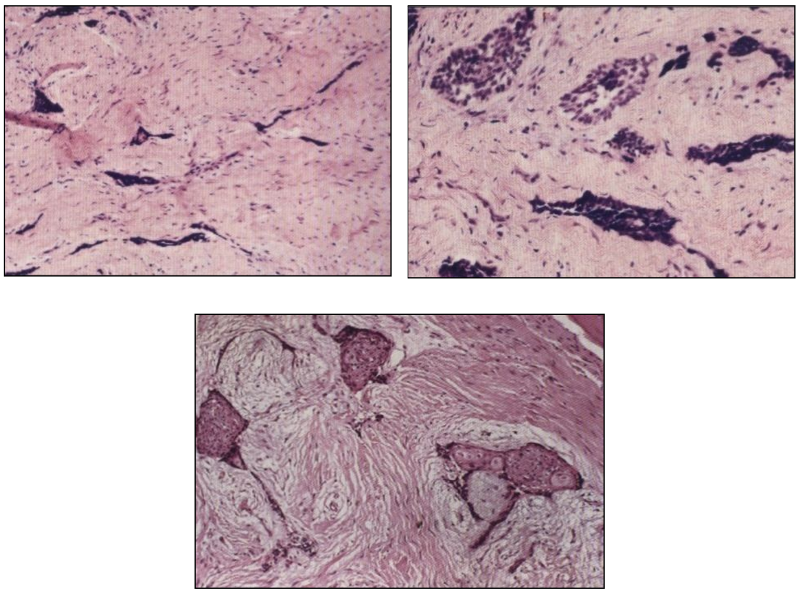


الشكل (٦) اليمين: جزيرة ظهارية ضمن ورم مصورات الميناء الجرابي يظهر انقلاباً حرشفياً . اليسار: انقلاب حبيبي. [١٠٧]

قدم Mirchandani و Sciubba [٧٨] دراسة شاملة لـ ٤٤ آفة فموية ذات خلايا حبيبية، من بينهم أربع حالات من ورم مصورات الميناء ذي الخلايا الحبيبية، تعرض الإمراضية السريرية والكيمياء النسيجية المناعية الموجودات الدقيقة . كما قام Rühl [١١١] بدراسة مماثلة ولكن أقل تركيزاً .

١,٤,٥,٢,١,٣. ورم مصورات الميناء الليفي : Desmoplastic Ameloblastoma

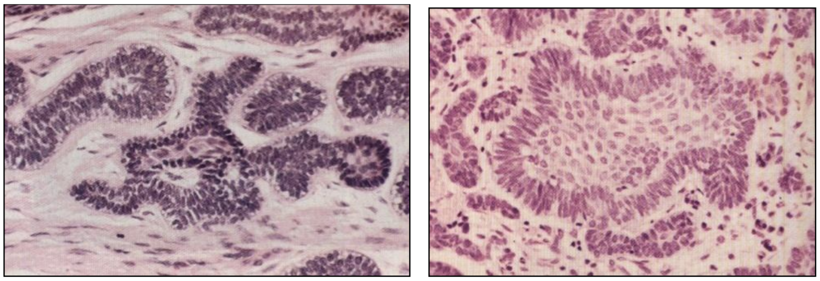
يستخدم هذا المصطلح خصوصاً في النوع الجرابي للورم عندما يكون هناك تحول زجاجي واضح أو تليف في لحمة النسيج الضاموقد صُنِّف مؤخراً في تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO لعام ٢٠٠٥ كورم مستقل[١٠].



شكل (٧) ورم مصورات الميناء الليفي، اللحمة الضامة الليفية الكثيفة، الشكل الغريب للجزر الورمية.

١,٤,٥,٢,١,٤. ورم مصورات الميناء ذو الخلايا القاعدية: Basal cell Ameloblastoma

يبدي ورم مصورات الميناء الصلد / متعدد الأكياس في حالات نادرة نمطاً مشبها بالخلايا القاعدية (شكل ٨)، ويحدث بنسبة ٢,٠٢% في إحدى المراجعات [١٠٣]. وبدراسة كيميائية نسيجية مناعية حديثة أجر اها Sandra ومساعدوه [١١٧] باستعمال مستضد عامل تكاثر نوى الخلايا Anti proliferating cell nuclear antigen (anti-PCNA) و مستضد Ki67، وجد أن ورم مصورات الميناء الصلد / متعدد الأكياس ذا الخلايا القاعدية هو أكثر الأنواع تلوناً بكلا الملونين بما يدل على أن النمط قاعدي الخلايا هو الأكثر نشاطاً تكاثرياً و هو الورم ذو الخلايا الأقل نضجاً .



شكل (٨) النمط القاعدي.

١,٤,٦. الدراسات كيميانسيجية والكيميانسيجية المناعية:

هناك بعض الدراسات التي وصفت الموجودات الكيميانسيجية في ورم مصورات الميناء، وتم التوسع في الدراسات الكيميانسيجية المناعية بتنوعها الكبير كالأضداد والواسمات وذلك بسبب اكتشافها وتوفرها بشكل كبير وخاصة بالعقدين الأخيرين.

وتقريباً فإن كل الناشرين قد أجروا مقارنة في الموجودات الكيميائية النسيجية المناعية بين ورم مصورات الميناء والأورام الأخرى والأكياس الفكية والبراعم السنية للأجنة البشرية، وبالخلاصة فقد تم تغطية الجوانب التالية من الكيميا النسيجية والمناعية لورم مصورات الميناء في الأدب الطبي:

تركيب السكريات السطحية (الكيمياء النسيجية للاكتين) Cell Surface Carbohydrate Composition (lectin histochemistry). [٢، ١١٤] سكريات الزمرة الدموية A-B-H نمط٢ Blood Group Carbohydrates A, B, and H type 2.[١٤٢، ٣٦] أثر الميناثين والعاجيين Expression of Amelogenins, Enamelin. [٨١، ١١٣، ١٢٩] الليفات متوسطة الطول (سيتوكيراتينات وفيمانتين) Intermediate Filaments (Cytokeratins and Vimentin).[٤٤، ٤٥] لمنين-٥ Laminin-5. [١١٦] سيتوكينات العظمية والجزيئات اللصاقة Osteolytic Cytokines and Adhesion Molcules.[١٠١] PCNA [٥٤، ٣٢، ٩٦]. سيالو بروتين sialoprotein [٢٠] . بروتين تشكيل العظم Bone Morphogenetic Protein [٣٣] بروتين bcl-2.[٧٩، ٦١]

١,٤,٧. الموجودات البنيوية الدقيقة:

ظهرت التقارير الأولى التي درست التركيب الدقيق لورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس عام ١٩٦٠م [٥٨،٨٠]

أول من أقر أن الخلايا المحيطية لورم مصورات الميناء الصلد الجرابي كانت متشابهة بتركيبها الدقيق لطبقة البشرة الميناية الداخلية هو Moe ومساعده [٨٠] دُعِّمت وجهة النظر هذه بالعديد من الدراسات.

وجد Kim ومساعدوه [٥٥] أنه بالإضافة إلى التشابه الشكلي بين الخلايا الاسطوانية في الورم و الخلايا المينائية الداخلية في أية مرحلة مبكرة من التمايز، فإن الخلايا النجمية في الورم تشبه الخلايا النجمية الشبكية في عضو الميناء. في مناطق التحول الخلوي الشائك وجد الباحثون أن لهذه الخلايا علائم بنيوية دقيقة مشابهة لتلك المشاهدة في الخلايا القاعدية والخلايا الشائكة في مخاطية الفم.

وفي دراسة أجريت بالمجهر الالكتروني الناقل Transmission Electron Microscopy (TEM) على ١٢ ورماً من النوع الضفيري، و ٩ أورام من النوع الجرابي من أورام مصورات الميناء، وجد Nasu و Ishikawa [٨٥] أن النمط الجرابي يحوي نوعين من الخلايا، النوع الأول يشبه الخلايا النجمية الشبكة، والنوع الثاني يشبه خلايا عضو الميناء الداخلية. أما النمط الضفيري فلا يبدي نوعين من الخلايا ولكن يشابه الظهارة الشائكة. مع العلم أنه بالاعتماد على المعلومات السريرية التي أعطيت للنمط الضفيري في دراسة Ishikawa ، فمن المحتمل أن يكون ١٠ حالات على الأقل من الحالات المشمولة بالدراسة هي ورم مصورات الميناء الضفيري وحيد الكيس . [١٠٤]

سُجِّلت الخلايا المنتجة للمخاط Mucin-producing Cells من قبل Mincer و McGinnis[٧٧] في ورم مصورات الميناء متعدد الأكياس. قاد اكتشاف هذه الخلايا Hodson [٤٧] لاقتراح نمط فرعي هو ورم مصورات الميناء المخاطي البشروي Mucoepidermoid Ameloblastoma.

سجَّل Cutler [٢٥] ظهور جسيمات حالة داخل خلوية في ورم مصورات الميناء في الفك العلوي، مما يدل على آفة أكثر عدوانية .

وصف Takeda ومساعدوه [١٣٣] جسيمات زجاجية في ورم مصورات الميناء الضفيري. والتي تشابه بتركيبها الدقيق تلك التي تشاهد في بشرة وجدران الأكياس سنية المنشأ.

ركزت الدراسات التي قامت على البنية الدقيقة على محتويات الخلايا الظهارية في ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس بعكس لحمة الورم والتي وُجِدَت على أنها تحتوي على

مصورات الليف وألياف غرائية. ولكن Tothouse ومساعدوه [١٣٨] أكدوا ظهور مصورات الألياف العضلية Myofibroblest، و التي تتشكل من تراكيب شبيهة باللويحات تعكس العمليات الخلوية، وقد وصفها المؤلفون على أنها وصلات فاصلة داخل خلوية Intracellular Seprate Junctions. أكد Smith و Bartov [١٢٨] وجود مصورات الألياف العضلية في حالة SMA ناكس.

١,٤,٨. ملاحظات على العلاج ومعدل النكس:

ليس هناك نمط واحد من المعالجة يمكن تطبيقها على المرضى المصابين بورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس، والأحرى أن يتم التعامل مع كل حالة حسب ظرفها الخاص [١٠٤].

يُقَسِّم التصنيف الحديث ورم مصورات الميناء إلى أربعة كيانات مستقلة.و هذا التصنيف على درجة بالغة من الأهمية لأن السلوك السريري والمعالجة تختلف بين هذه الأنواع [١٠٤].

إن ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس بحاجة لاستئصال جراحي جذري، أما ورم مصورات الميناء وحيد الكيس فيحتاج لاستئصال جراحي محافظ، ما لم يكن هناك ارتشاح واضح من ظهارة الكيس إلى جدار الكيس، ففي مثل هذه الحالة يجب أن تطبق المعالجة المذكورة بالنسبة لورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس[١٠٤].

يجب أن يعالج ورم مصورات الميناء المحيطي بشكل محافظ. وفي تقريرين حديثين[٣١،٣٧] كمراجعة عامة للإجراءات الجراحية المتبعة لورم مصورات الميناء، أشار Gardner [٣٧] إلى أن النمو البطيء لورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس هام لدرجة أنه قد يأخذ سنوات قبل أن يحدث النكس. وكنتيجة لذلك يميل الممارسون والمرضى إلى شعور مزيف بالأمان، ولذلك تكون فحوص المتابعة بعد الخمس سنوات الأولى القليلة مهملة، وقد يحدث النكس بعد ٥–١٠ سنوات بعد الجراحة، لذلك يجب وبشكل إلزامي فحص مكان الاستئصال خلال العشر سنوات (بما في ذلك الفحص الشعاعي)، ويفضل أكثر من ذلك .

١,٥. ورم مصورات الميناء المحيطي : Peripheral Ameloblastoma

١,٥,١. المصطلح :

يعرف ورم مصورات الميناء المحيطي (PA) بورم مصورات الميناء خارج العظمي، أو ورم مصورات الميناء النسج الرخوة. له تنوعات نسيجية مماثلة لتلك الموجودة في الـSMA ولكنها تحدث في النسج الضامة المغطية لمنطقة الأسنان في الفك العلوي والسفلي(١٠٤) .

لا يغزو ورم مصورات الميناء المحيطي العظم تحته (هذا التعريف يستثني خمس حالات مشكوك فيها تم تسجيلها على أنها ورم مصورات الميناء المحيطي في مناطق خارج لثوية) (١٤٥، ١٢٢) تم تسجيل كذلك ٩ حالات من السرطان القاعدي الخلايا (BCC) نشأت على حساب المخاطية اللثوية. حالياً، هناك اتفاق عام على أن ورم مصورات الميناء المحيطي و السرطان القاعدي الخلايا (BCC) هو الآفة نفسها ولذلك يجب أن تعتبر كيانا مفرداً (١٢٥،٨٢).

زعم Sciubba (١١٩) أنه بالرغم من الكثير من التشابه النسيجي بين ورم مصورات الميناء المحيطي و السرطان القاعدي الخلايا فإن ورم مصورات الميناء المحيطي يستحق أن يكون كياناً منفصلاً في السياق الحيوي.

يشير عدد من المؤلفين (٥٢، ٧، ١٤٦) إلى Kuru (٦٢) على أنه أول من قدم تقريراً عن ورم مصورات الميناء المحيطي، لكن ما وصفه Kuruلم يكن محيطياً بل كان ورم مصورات ميناء صلد / متعدد الأكياس داخل عظمي، فمن خلال النفوذ خلال العظم السنخي اتحد الورم مع الظهارة الفموية، وفي آخر الأمر ظهر كآفة محيطية، حالة Kuru وعدد من الحالات المشابهة تم تسجيلها من قبل Tongdee و Ganggavakin (١٣٧) و Stevenson و Austin (١٣١)، يجب ألا يعتبر ورم مصورات الميناء المحيطي .الحالات التي سجلها Gullifer (٤٢) و Chin (٢١) بطريقة مماثلة تركت الكثير ليتم دراسته للوصول إلى ورم مصورات الميناء المحيطي الحقيقي. تنسب أول حالة موثقة بشكل كامل من ورم مصورات الميناء المحيطي إلى Stanley و Krogh(١٣٠) عام ١٩٥٩.

أخذت المعلومات التالية عن هذا الورم مما نشره Philipsen ومساعدوه (٩٣) معتمداً على معلومات عن ١٦٠ حالة ورم مصورات الميناء المحيطي.

١,٥,٢. لمحة سريرية وشعاعية :

يَظْهر ورم مصورات الميناء المحيطي ككتلة بارزة لاطئة ثابتة، ولا يترافق مع الألم. يكون السطح الخارجي عادة أملساً ، ولكن في بعض الحالات وصف على أنه حبيبي أو ثؤلولي أو حليمي. تراوح لون الآفة من الوردي الطبيعي إلى أحمر أو أحمر غامق. قد يتعرض الورم للرض وعندها تبدو الآفة متقرحةً أو متقرنةً [٩٣].

سجلت فترة الإصابة في أي مكان بين يومين إلى ٢٠ سنة وتراوح الحجم بين ٠,٣ إلى ٤,٥ سم بمتوسط ١,٣سم [٩٣].

في معظم الحالات ليس هناك دليل شعاعي لشمول العظم. قد يلاحظ شعاعياً أو جراحياً تأكل سطحي للعظم أو انخفاض عظمي سطحي (كصحن الفنجان). يعتقد من ذلك أن سبب الامتصاص هو الضغط أكثر من كونه امتصاصاً بسبب الغزو الورمي [٩٣].

يشخص نادراً ورم مصورات الميناء المحيطي سريرياً قبل العمل الجراحي. التشخيص السريري الأكثر شيوعاً والذي يعتمد على الشكل والبنية ولون الآفة هو بثعة (في ٤٢,٦% من الحالات) وورم سليم (٢٦%) يتبع ذلك الورم الحليمي و الورم الحبيبي المتقيح. عندما ينشأ ورم مصورات الميناء المحيطي على مخاطية النسج الدرداء لمريض يستخدمجهازاً سنياً نزوعاً قد يشخص فرط تصنع بسبب تخريش الجهاز السني. لابد للتقييم النسيجي لوضع التشخيص الصحيح [٩٣].

١,٥,٣. الوبائيات:

١,٥,٣,١. <u>الحدوث والانتشار والتكرار النسبي:</u>

المعلومات عن التكرار النسبي لورم مصورات الميناء المحيطي قليلة جداً ، بينت المعلومات من مصادر مختلفة أن ورم مصورات الميناء المحيطي يؤلف ٢% إلى ١٠% من أورام مصورات الميناء. وصف ورم مصورات الميناء المحيطي عادة أنه آفة نادرة جداً ، ويعتقد Philipsonأنه منتشر بشكل أكبر مما هو متوقع اليوم [٩٣].

١,٥,٣,٢. <u>العمر:</u>

يتراوح مدى العمر عند المرضى (١٣٥ حالة) بين ٩–٩٢ سنة عند التشخيص، بمعدل ٥٢,١ سنة، العمر المتوسط للذكور أكبر بقليل (٥٢,٩ سنة) من الإناث (٥٠,٦ سنة). مع

٦٣,٧ % من كل الحالات حدثت في العقود الخامسة والسادسة والسابعة من العمر (الذكور ٤٥,٢ %، الإناث ١٨,٥ %). يشكل الذكور قمة في العقدين الخامس والسادس بينما تبدي الإناث قمتين واحدة في العقد الثالث وواحدة في السابع. المهم ملاحظة أن ورم مصورات الميناء المحيطي يحدث في عمر أعلى بكثير من نظيره المركزي (٣٧,٤ سنة) يبدو هذا محيراً بسبب أن معظم الأورام السنية المنشأ المحيطية مثل الورم السني المشبه بالغدي adenomatoid odontogenic tumor ، أو الورم السني الظهاري المتكلس calcifying epithelial odontogenic tumor، تحدث بشكل ملاحظ في معدل عمر أقل من نظيراتها (الحقيقية) داخل العظمية [١٠٤].

١,٥,٣,٣. الجنس:

باعتبار توزع ورم مصورات الميناء المحيطي طبقا للجنس (١٦٠ حالة) ١٠٤ حالات (٦٥ %) حدثت عند الذكور و٥٦ حالة (٣٥ %) عند الإناث . معدل الذكور إلى الإناث هو ١:١,٩ ، أن الأرقام المقابلة لل SMA هي ٥٣,٥ % عند الذكور و٤٦,٧ % عند الإناث معطية معدلا ١:١,١ [١٠٣].

١,٥,٣,٤. التوضع:

إن الأنسجة الضامة التي تغطي مناطق الأسنان في الفك السفلي هي الأكثر شيوعاً بالإصابة بورم مصورات الميناء المحيطي، فمن أصل ١٣٥ إصابة كان هناك ٩٧ إصابة (٧١,٩ %) في الفك السفلي و٣٨ حالة (٢٨,١ %) حالة في الفك العلوي، وكان الموقع الأكثر إصابة بورم مصورات الميناء المحيطي في الفكين هو منطقة النسج الضامة للضواحك السفلية بنسبة ٣٢,٦%. ثم المنطقة الأمامية من الفك السفلي بمعدل ٢٠,٧ %. في الفك العلوي كان الموضع الأكثر شيوعا هو النسج الضامة للحدبة بمعدل ١١,١ % من الحالات. معدل الفك العلوي:السفلي كان ١:٢,٥، بالمقارنة مع ١:٥,٨ في ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس. لوحظ أن معظم حالات ورم مصورات الميناء المحيطي في الفك السفلي كانت في الجهة اللسانية للثة.[١٠٤]

١,٥,٤. المنشأ المرضي:

عند مناقشة المنشأ الخلوي لورم مصورات الميناء المحيطي فنحن أمام تحديات أكاديمية، ويجب الأخذ بعين الاعتبار منشئين لهذا الورم:

١. بقايا الصفيحة السنية (لآلئ سيريز).

٢. المخاطية الفموية السطحية.

تتوضع الآفات بشكل كامل ضمن النسيج الضام للثة، وتبدي عدم اتصال مع الظهارة السطحية، وتنفصل عن الظهارة السطحية بشريط من النسيج الضام الليفي،وغالباً ما تنشأ هذه الآفات من بقايا الصفيحة السنية المتوضعة في النسج المغطية لمنطقة الأسنان في عظام الفكين . تصادف هذه البقايا الخلوية الظهارية (لآلئ سيريز) دائما في النسج الطبيعية بجوار ورم مصورات الميناء المحيطي .

من ناحية ثانية قد تنشأ الآفات من المخاطية الفموية السطحية، ويمكن أن تنشأ من بؤرة واحدة أو تكون متعددة البؤر[٨٣]. لايعتقد أن الاتصال بين الورم والظهارة المغطية هو محض صدفة، بل يمثل ببساطة التحام الورم العميق مع الظهارة السطحية، وذلك بسبب تكرار مشاهدته [٣٩] (شكل ١٢).

١,٥,٥. التشريح المرضي:

١,٥,٥,١. عيانياً:

تتألف العينة الكاملة من كتلة ثابتة إلى إسفنجية بعض الشيء بلون زهري إلى رمادي مزهر. قد يحتوي السطح المقطوع على كييسات دقيقة مملوءة بسائل شاحب رائق أصفر.و لا تظهر عادة للعيان مناطق مرضية صغيرة الحجم من سوء التكلس عند قطع الكتلة، ولا تكتشف على الأشعة أو بالخزعة الجراحية [١٠٤].

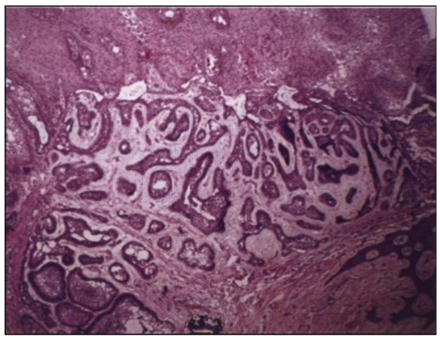
١,٥,٥,٢. مجهريا:

١,٥,٥,٢,١.التعاريف النسجية:

لم يتضمن تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) نسخة عام ١٩٩٢ [٥٩]تعريفاً نسيجياً لورم مصورات الميناء المحيطي (أو/ و السرطان الظهاري قاعدي الخلايا) رغم أن حوالي ٥٠ حالة منشورة كانت متوفرة للدراسة التحليلية في ذلك الوقت. ورد فقرة صغيرة (ثلاثة أسطر) تحت عنوان ورم مصورات الميناء (تنوعات أخرى). ببساطة يشير إلى "أن بعض أورام مصورات الميناء (المحيطي) على ما يبدو تنشأ مباشرة من الظهارة السطحية أو بقايا الصفيحة السنية المتوضعة خارج العظم ".

إن التعريف النسيجي المستخدم من قبل Reichart و Philipsen [١٠٤] ، والمنشور في تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام ٢٠٠٥ [١٠] هو التالي:

ورم مصورات الميناء المحيطي هو تنشؤ ورمي سليم (أو آفة عجائبية) محبوس في النسيج المغطي لمنطقة تشكل الأسنان في الفكين أو في المخاطية السنخية أو في المناطق الدرداء. يتألف هذا الورم من تكاثر الظهارة سنية المنشأ والتي تظهر الأشكال نفسها والأنماط النسيجية والخلوية والأنماط كما هو موجود في ورم مصورات الميناء الصلد/متعدد الأكياس. تتألف اللحمة من نسيج ضام ليفي ناضج.



شكل(٩) ورم مصورات الميناء المحيطي، تتواجد الجزر الورمية بالقرب من الظهارة السطحية.

١,٥,٥,٢,٢. الموجودات النسيجية:

تبدي معظم الجزر الورمية خلايا قاعدية اسطوانية مصطفة بشكل سياج، ولكن نادراً ما تكون الخلايا النجمية الشبكية واضحة. من الصعب تفريق الآفة المشبهة بالقاعدية عن السرطان القاعدي الخلايا، والتي غالباً ما تفتقر للمكونات الجرابية التقليدية وتبدي دائما مناطق شائكة. تبدو بعض الخلايا الشائكة في الأعشاش "شبحية ghosting"، تترافق هذه العلامات عادة مع الخلايا الشبحية المتكلسة في الكيس السني المنشأ [٣٩ ، ٨٩].

تم تسجيل عدد من حالات ورم مصورات الميناء المحيطي التي تبدي مناطق من خلايا رائقة [٣ ، ١٠٢، ٣٠]. ففي بعض مناطق الورم، تنفصل خلايا حويصلية أو رائقة مشكلة عناقيد أو تتحول بشكل مباشر من خلايا الورم. تشابه هذه الخلايا الرائقة من الناحية الشكلية والكيميا النسيجية تلك التي تحدث في الصفيحة السنية dental lamina وفي عدد من الآفات ذات المنشأ السني، وبشكل ملاحظ الكيس السني الجانبي حول الذروي، والورم السني الظهاري المتكلس والسرطان السني رائق الخلايا.

من الهام جداً أن يفهم أخصائيو التشريح المرضي الفموي وجراحو الفكين بصرف النظر عن المصطلحات أن ورم مصورات الميناء المحيطي يشكل سلوكاً حيوياً مختلفاً عن ورم مصورات الميناء الصلد/متعدد الأكياس SMA . وهذه المعرفة ستجنب الدخول في جراحة غير ضرورية وواسعة، وفي بعض الأحيان متعددة أجريت في بعض الحالات (١٠٣).

عندما ينشأ ورم مصورات الميناء المحيطي على مخاطية النسيج الأدرد لمريض يستخدم جهازاً سنياً متحركاً، قد يشخص سريرياً فرط تصنع بسبب تخريش الجهاز السني . يتطلب التشخيص الصحيحفحصاً نسيجياً (١٠٤).

١,٥,٦. النوع الخبيث من ورم مصورات الميناء المحيطي:

اختلف تصنيف الأورام الخبيثة سنية المنشأ على مدى الأعوام منذ أول نسخة لتصنيف الـWHO عام ١٩٧١. اقترح التصنيف الحالي من قبل Eversole (٣٠). ونشر ست حالات من ورم مصورات الميناء المحيطي الخبيث (السرطان الظهاري ذو الخلايا المصورة للميناء ameloblastic carcinoma) (٧، ١٩)

١,٥,٧. ملاحظات على العلاج ونسبة النكس :

كما لاحظ Gardner (٣٤) فإن مصطلح ورم مصورات الميناء المحيطي له جانب خطر، وقد يقود هذا التشخيص إلى استئصال واسع غير ضروري . وبينما ورم مصورات الميناء الصلد/متعدد الأكياس ذو سلوك عدواني، وقادر على الغزو وتخريب العظم، فهو بحاجة إلى علاج جراحي واسع فإن ورم مصورات الميناء المحيطي لا يبدي هذا السلوك. إن المعالجة الحالية المختارة هي استئصال جراحي محافظ فوق سمحاقي مع حواف حرة كافية خالية من الورم، يجابه هذا الخيار جراحو الوجه والفكين في أغلب الأحيان بالشؤم بسبب تعبير ورم مصورات الميناء في مخيلتهم (٣٤) .

إن تغيير المصطلح إلى ورم عجائبي محيطي ذي خلايا مشبه بمصورات الميناء والذي اقترحه Richardson و Greer (١٠٥) قد يشكل تشويشاً، ولن يحاول المؤلفون الحاليون استعماله.

يتطور النكس من عدة مواضع من الآفة الأصلية ويعتقد أنه علامة لاستئصال ٍ ناقص ٍ أكثر منه لورم عدواني. ومع أن معدل النكس أقل بكثير من ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الكيس (١٦% إلى ١٩% (١٨))، فلابد من المتابعة طويلة الأمد، وخاصة في ضوء تسجيل ورم

مصورات الميناء المحيطيدخيلاًظاهرياً نَكَسَ كسرطان ظهاري ذي خلايا مصورة للميناء ameloblastic carcinoma (٧).

العظم القشري للفكين والذي يشكل حاجزاً قوياً لقوة الارتشاح لورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس، هو كذلك حاجز فعال للغزو بورم مصورات الميناء المحيطي. تساءل بعض المؤلفون بالاعتماد على سلوكه الحميد، ما إذا كان حقا مشابها لورم مصورات الميناء الصلد / متعدد الأكياس. ويتوافق السلوك الحيوي لورم مصورات الميناء المحيطي على ما يبدو مع الورم العجائبي أو فرط التصنع المعند، أكثر من كونه كاثراً ورمياً (٩٣).

منذ المراجعة الأولى عام١٩٨٧(١٨)، ازداد عدد الحالات المنشورة من ٢٦ إلى ١٦٠ حالة (في نهاية العام ٢٠٠٠)، وهذا ساعد على إلقاء نظرة مفصلة على الورم. يجب أن ينظر إليه على أنه غير ضار نسبياً ، حيث لا يغزو العظم كورم مصورات الميناء داخل العظم.

من الضروري والموصى به أن يبلّغ السريريون عن حالات تستخدم كمعلومات تفيد في زيادة المعرفة حول هذا الورم. ويجب التأكيد على أن أي تقرير منشور يجب أن يتضمن كل المعلومات السريرية والوبائية المتعلقة بالآفة مثل العمر والجنس و التوضع الدقيق للورم، و الصور الضوئية السريرية، والتشخيص الشعاعي، والتشريح المرضي (صورة نسيجية مجهرية تتضمن التكبير القوي والضعيف). ومن الخبرات المحزنة للمؤلفين في الماضي استثناء عدد لا يستهان به من الحالات المنشورة والتي كانت ربما ستمثل مساهمات ثمينة بسبب نقص المعلومات وعدم كفايتها (١٠٤).

١,٦. ورم مصورات الميناء الليفي (Desmoplastic Ameloblastoma)

سُجِّل أول تقريرين عن ورم مصورات الميناء الليفي في اليابان، الأول كان لـ Takigawa عام ١٩٨١م [١٣٤]، والثاني كان لـ Uji [١٤١] عام ١٩٨٣. ذكر في هذين التقريرين تنوع غير اعتيادي لورم مصورات الميناء الصلد/متعدد الأكياس. و كان أول من نشر عن هذا الورم باللغة الإنكليزية هو Eversole[٢٨] عام ١٩٨٢.

يتميز هذا الورم بصورة نسيجية شكلية مميزة، حيث يشاهد التليف الغرائي الواسع في اللحمة، أو فرط التصنع الليفي (Desmoplasia) ، ولذلك استخدم مصطلح ورم مصورات الميناء مع فرط تصنع ليفي واضح، أو ورم مصورات الميناء الليفي (DA).

هناك شكل انتقالي محتمل لورم مصورات الميناء الليفي ، تبدي بعض الساحات فيه علائم مجهرية من تنوع فرط التصنع مع مناطق ورم مصورات الميناء الجرابي التقليدي أو الضفيري، واعتبرت هذه الحالة كآفة هجينة لورم مصورات الميناء .

تعتمد المعلومات التالية على ١٠٠ حالة لـ Philipsen ومساعدوه [٩٤]، ألحقت بها معلومات من تقرير حديث لـ Kishino ومساعدوه [٥٧]، جاعلاً العدد النهائي لعينات ورم مصورات الميناء الليفي المشمولة في المراجعة ١٠٩ حالات.

١,٦,١. العلامات السريرية والشعاعية:

ورم مصورات الميناء الليفي هو تنشؤ ورمي ظهاري سليم يرتشح موضعياً ، يعتقد أنه نوع فرعي لورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس. يشكل التورم غير المترافق مع ألم الشكوى الرئيسية في معظم الحالات . يلاحظ تساوي التوزيع في التوضع بين الفك العلوي والفك السفلي. يختلف حجم الورم بين ١– ٨,٥ سم كحد أقصى. لم يتم تسجيل نوع محيطي حقيقي لورم مصورات الميناء الليفي دون شمول العظم بشكل مماثل لورم مصورات الميناء المحيطي [١٠٤].

تختلف العلامات الشعاعية لورم مصورات الميناء الليفي في معظم الحالات عن تلك الموجودة في ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس. توصف العلامات الشعاعية لورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس بشكل تقليدي كشفافية شعاعية وحيدة أو متعدد الحجر. كانت الحدود واضحةً في٧% من حالات ورم مصورات الميناء الليفي. وكان مضمون الآفة مختلطاً ظليلاً وشافاً على الأشعة في ٥٣ % من الحالات. وهكذا، وفي كثير من الأحيان كان

التشخيص الشعاعي ما قبل العمل الجراحي هو لآفة ليفية عظمية Fibro-osseous . من العلامات الشائعة الهامة الامتصاص في جذور الأسنان [١٠٤].

إن تشكل عظم جديد والذي سجل في عدة حالات من ورم مصورات الميناء الليفي قد يفسر المظهر الشعاعي المختلط الشاف والظليل [٧٢،١٣٦]. اعتقد Takata ومساعدوه [١٣٢] أن المظهر الشعاعي المختلط يشرح النمط الإرتشاحي للورم عندما يرتشح ورم مصورات الميناء الليفي إلى مناطق نقي العظام، كما لوحظ في الحالات السبعة المعروضة لديه بقاء بقايا العظم غير المتحول أو غير الورمي في النسيج الورمي .

قد يـُفَرسٍّ السلوك الإرتشاحي لورم مصور ات الميناء الليفي أيضا إحدى العلامات المميزة لهذا الورم، وهي الحواف غير الواضحة . لم يوضح تفسير Takata ومساعدوه[١٣٢] للمظهر الشعاعي المختلط لماذا لا تظهر هذه العلامة أبداً في الـ SMA التقليدي. وجد تصاحب الأسنان النطمرة مع ورم مصورات الميناء الليفي في ثلاثة حالات (٣,٤%) [٤٦، ١٢٤] مقارنة مع ٨,٧% في ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس [١٠٣].

١,٦,٢. الوبائيات :

يشكل ورم مصورات الميناء الليفي ٤ % إلى ١٣ % من كل حالات ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس [١٠٣، ٦٣]. وفي دراسة للتوزع الجفرافي لـ Lu [٧١] وجد أن نسبة التكرار لورم مصورات الميناء الليفي هي أقل عند اليابانيين من الأمريكان والأوربيون. على كل حال لتقييم بعض الاختلافات الجغرافية الحقيقية في نسبة تكرار ورم مصورات الميناء الليفي نحن بحاجة لدراسات أكثر. أشار Ng KH و Siar [٨٦] إلى أن ورم مصورات الميناء الليفي يشكل ٣% من الأورام سنية المنشأ.

١,٦,٢,١. العمر :

يتراوح عمر المرضى المصابين بورم مصورات الميناء الليفي بين ١٧ – ٧٢ سنة (٧٢حالة) عند التشخيص. متوسط العمر هو ٤٢,٨ سنة . (ذكور ٤٢,٩ ، إناث ٤٠,٣) مقارنة بـ ٣٥,٩ سنة (ذكور ٣٩,٢ ، إناث ٣٥,٢) لورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس.

١,٦,٢,٢. الجنس:

معدل الذكور : إناث هو ٠,٩:١ (عدد الحالات ١٠٩).

١,٦,٢,٣. التوضع :

ضمن ٨٥ حالة ورم مصورات الميناء الليفي (تم تحديد موقعها)، ٧ حالات شملت نصف الفك العلوي بشكل كامل. ٤٣ ورم توضع في الفك العلوي (٥٠,٦) و٤٢ في الفك السفلي (٤٩,٤%) معدل الفك السفلي : علوي كان قريباً من ١:١. وهذا مع تباين حاد في الأرقام المقابلة لورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس والذي يبدي معدل ١:٥,٨ [١٠٣]، خمس حالات وفقط من أصل ٨٥ حالة (٥,٩ %) وجدت في منطقة الأرحاء السفلية مقابل ٣٩% من ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس [١٠٣] .

١,٦,٣. المنشأ المرضي :

رغم أن السلوك الحيوي لورم مصورات الميناء الليفي غير معروف، فمن المتفق عليه أن الورم هو أحد متغايرات ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس. من المستبعد أن يكون ورم مصورات الميناء الليفي ذا منشأ مختلف عن منشأ ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس [١٠٤].

تم تحديد وجود ألياف الأوكسيتالان Oxytalan في اللحمة في حالة واحدة سجلت من قبل Kawai ومساعدوه [٥٣]، فسر هذا الشيء من قبل المؤلفين أنه إشارة إلى منشأ الورم من بقايا مالاسيه الظهارية في رباط السن للسن المقابلة.

١,٦,٤. التشريح المرضي :

١,٦,٤,١. عيانياً :

تشمل العينات المستأصلة الجزء المستأصل من عظم الفك في أغلب الأحيان . كتلة الورم في أغلب الأحيان صلدة. ضاربة للبياض وتحوي قواماً رملياً أو ما يشبه المثلجات المجمدة[١٠٤].

١,٦,٤,٢. مجهرياً :

كان عدد الحالات المنشورة لورم مصورات الميناء الليفي صغيراً نسبيا (حوالي ٢٠ حالة) عندما صدر تصنيف منظمة الصحة العالمية عام ١٩٩٢(WHO). لم يسمح للمؤلفين أن

يضعو اتعريفاً نسيجياً مفصلاً لورم مصورات الميناء الليفي . التعريف المستخدم في التصنيف الجديد لمنظمة الصحة العالمية لعام ٢٠٠٥ (١٠) هو كما يلي :

هو نوع سليم ولكن ذو غزو موضعي من ورم مصورات الميناء الصلد/متعدد الأكياس يحوي على جزر ظهارية متكاثرة ، غير نظامية وعادة غريبة الشكل وحبال من الظهارة السنية بحجوم مختلفة محاطة بلحمة من النسيج الضام المصاب بفرط التصنع الليفي.

١,٦,٥. الموجودات النسيجية :

تتميز الجزر الورمية الكبيرة لورم مصورات الميناء الليفي دائما في الأشكال غير منتظمة مع مظهر نجمي مستدق. إن شكل هذه الجزر غريب .الخلايا الظهارية المحيطة في الجزر مكعبة. وعادة تحوي فرط اصطباغ نووي. نادراً ما تشاهد الخلايا الاسطوانية ذات الاستقطاب العكسي. ومع ذلك فقد تبدي بعض الجزر المعزولة بؤراً من خلايا محيطة شبيهة بالخلايا المصورة للميناء. يبدي مركز الجزر الظهارية خلوية عالية مع خلايا ظهارية ذات شكل إبري أو حرشفي، وأحياناً متقرنة. تشاهد ضمن جزر الورم أكياساًصغيرة ً تحوي رواسب إيوزينية لا شكل لها أو تكون فارغة (١٠٤).

سجل Kawai ومساعدوه (٥٣) حالة استثنائية من ورم مصورات الميناء الليفي حيث تحوي حجرة كبيرة مبطنة بخلايا ظهارية متحللة تشكل جزءاً كيسياًمن الورم. وتظهر بؤراً متقرنة متفرقة. وصف كذلك تمايزاً غدياً حقيقياً مع خلايا مخاطية ضمن الأعشاش الورمية(٥٣). ولذلك فإن النمط النسيجي العام لورم مصورات الميناء الليفي يشابه بعض الشيء ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس الجرابي مع تحول شائك.

فرط التصنع الليفي الواسع هو علامة موجودة دائماً وملفتة للنظر، وهو يتميز بنسيج ضام ليفي متوسط الخلوية مع ألياف غرائية سميكة وغزيرة والتي تبدو كأنها تضغط على محيط الجزر الظهارية ذات المنشأ السني. وصف كذلك في عدة حالات تشكل حواجز عظمية متحولة (Osteoplasia تصنع عظمي) محاطةً بمصورات عظم نشيطة (١٢٤، ١٣٦). ولا يوجد تكثف ليفي محيطي لتشكيل محفظة (١٠٤).

١,٦,٦. الموجودات الكيميانسيجية المناعية:

باستعمال تقنيات الكيميانسيجية المناعية، أكد Siar و Ng (١٢٤) أن خلايا ورم مصورات الميناء الليفي تبدي تنوعاً في أثر ٥ – ١٠٠ بروتيناً مشابهة للأنواع الأخرى من ورم مصورات

الميناء الصلد/ متعدد الأكياس كان التفاعل المناعي للقرنين متقلباً ومحصوراً بالخلايا التي أبدت تمايزاً شائكاً. لم يتم العثور على الفيمنتين Vimentin في كل من الخلايا الشائكة والإبرية. لخص المؤلفون أن الإختلافات في أثر هذه الأضداد في الأنواع المختلفة لورم مصورات الميناء هو بسبب عدة عوامل، مثل التمايز أو معدل التكاثر الورمي للخلايا الورمية، أو العوامل الخلوية الوراثية الكامنة، أو العوامل خارج الخلوية.

في دراسة كيميانسيجية مقارنة ، أوضح Becker ومساعدوه [١١] أن اللحمة الضامة في ورم مصورات الميناء الليفي _ على عكس ما هو موجود في ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس _ تبدي تفاعلاً إيجابياً قوياً للكولاجين VI. وبتعبير آخر فإن لحمة لورم مصورات الميناء الليفي ليست نسجاً ندبية بسيطة بل هي نسيج ضام جديد. وخلافاً لورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس فقد شوهد الواسمات المناعية لعامل النمو التحولي Transformation Growth Factor (TGF-β) في ٦ حالات من أصل ٧ حالات لورم مصورات الميناء الليفي [١٣٢]. اقترح المؤلفون أن TGF-β المنتج من قبل الخلايا الورمية يلعب دوراً جلياً في تشكل اللحمة الليفية.

١,٦,٧. ملاحظات حول العلاج ومعدل النكس:

تقود المعلومات الحالية إلى تطبيق المعالجة الجذرية نفسها على ورم مصورات الميناء الليفي والتي تطبق على ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس.لم يدرس السلوك الحيوي لورم مصورات الميناء الليفي بشكل جيد، بما في ذلك معدل النكس، وذلك بسبب قلة الحالات المسجلة مع مدة المتابعة الكافية.

وفقاً لتصنيف الـ WHO لعام ١٩٩٢، فإن لورم مصورات الميناء وحيد الكيس والمحيطي والليفي أقل معدلات نكس.[٥٩] ومع ذلك، لا يمكن تقدير معدل نكس بالاعتماد على ١٠٩ حالات من ورم مصورات الميناء الليفي وحسب الموجودات النسيجية والشعاعية التي تبدي غياباً جزئياً أو كلياً للمحفظة يجب اعتماد المتابعة طويلة الأمد، وعلى ما يبدو فإن لورم مصورات الميناء الليفي إمكانية نكس شبيهة بورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس ، باستثناء بعض الأنواع الكيسية. ويمكن أن نجد الجواب فقط عندما تتوفر لدينا المعلومات في الأدب الطبي[١٠٤].

١,٧. ورم مصورات الميناء وحيد الكيس: Unicystic Ameloblastome

١,٧,١. علم المصطلحات:

هناك الكثيرمن التشويش عندما يستخدم مصطلح ورم مصورات الميناء وحيد الكيس. أستخدمت بعض المصطلحات لهذه الآفة قبل عام ١٩٧٧ عندما أدخل Robinson و Martinez [١٠٩] مفهوم ورم مصورات الميناء وحيد الكيس، حيث استخدما مصطلحات مثل ورم مصورات الميناء الكيسي (داخل الكيسي)، ورم مصورات الميناء المصاحب للكيس التاجي، ورم مصورات الميناء ذي الأصل الكيسي، كيس تاجي واسع مع ورم حليمي ذي خلايا مصورة للميناء داخل كيسية، ورم مصورات الميناء الجداري، كيس تاجي مع تكاثر ورمي لمصور ات الميناء، وورم مصورات الميناء المتطور في الكيس الجذري أو الكيس الكريوي للفك العلوي .

إن مصطلح "وحيد الكيس unicystic" مأخوذ من المظهر العياني والمجهري، حيث تكون الآفة واضحة الحدود بشكل أساسي، وعادة تكون الآفة عبارة عن تجويف وحيد الكيس مع بطانة، تحوي ظهارة سنية المنشأ (ذات خلايا مصورات للميناء) بشكل بؤري ونادراً ما يكون كاملاً. أما مصطلح "وحيد الحجرة Unilocular"، من ناحية أخرى، فمأخوذ من قراءة الصور الشعاعية للشفافية التي لها تجويف أو حجرة واحدة فقط. ينجم التشويش الكبير من حقيقة أن ورم مصورات الميناء وحيد الكيس قد لا يبدو فقط كوحيد الحجرة ولكن كذلك كتخرب عظمي متعدد الحجر [٧٠،٢٩] . على أية حال فإن مصطلح ورم مصورات الميناء وحيد الكيس Unicystic Ameloblastome موضوع بشكل جيد، بحيث أن أي تغيير في المصطلح يمكن أن يسبب تشويشاً أكبر.

عند استئصال الكيس، سواء كان بشكل كامل أو بتجريف جدار الكيس، فمن المهم للجراحين والمشرحين المرضيين فحص الجراب الكيسي من الداخل والخارج. قد يوحى الفحص العياني الدقيق للعينة أفكاراً تشخيصية هامة. قد يبدي الوجه الداخلي للكيس كتلة واحدة أو عدة كتل حليمية أو ناتئة. والتي في بعض الحالات النادرة تملأتقريباً كل لمعة الكيس. هذا النوع من ورم مصورات الميناء وحيد الكيس يدعى داخل كيسي أو داخل المعة، ويقابل ورم مصورات الميناء وحيد الكيس الضفيري الذي صاغه Gardner [٣٥] . يدعم المؤلفون الحاليون بقوة استخدام مصطلح ورم مصورات الميناء وحيد الكيس داخل اللمعة عند وصف هذا النوع من الورم، لأنه يشير بدقة إلى مكان تكاثر النسيج الورمي.

بالإضافة إلى الناميات داخل التجويف فقد تبدي محفظة الكيس عقدة أو عدة عقد دائرية بارزة والتي قد تكون واضحة للعيان عندما يشاهد جدار الكيس من المنطقة الخارجية. هذا التشكل يدعى في الأدب الطبي عقد جدارية أو داخل جدارية ، وهنا ينشأ ارتباك مع الناميات داخل اللمعة الموصوفة قبل قليل، حيث أن الأخيرة تمثل سماكات في صميم جدار الكيس بسبب حدوث الارتشاح والغزو من قبل جزر ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس. فيما يتعلق بهذه العقد، يقترح المؤلفون استخدام مصطلح عقيدات داخل جدارية وورم مصورات الميناء داخل جداري، كما هو مميز بحدوث النسج الورمية داخل جدار الكيس بالخاصة [١٠٤].

تعتمد المعلومات التالية على البيانات المأخوذة من مراجعة نقدية لـ ١٩٣ حالة من ورم مصورات الميناء وحيد الكيس حول العالم [٩٥]، بمراجعة الأدب الطبي أصبح واضحاً أن علامةً واحدة تقسم المادة إلى مجموعتين:

- ورم مصورات الميناء وحيد الكيس المثبت نسيجياً والمتصاحب مع سن غير بازغة (متحول عن كيس تاجي، ٩٠ حالة)
- ورم مصورات الميناء وحيد الكيسغير متصاحب مع سن منطمر ة (غير متحول من كيس تاجي، ١٠١ حالة). وحالات لا يمكن تشخيصها بسبب المعلومات غير الكافية .

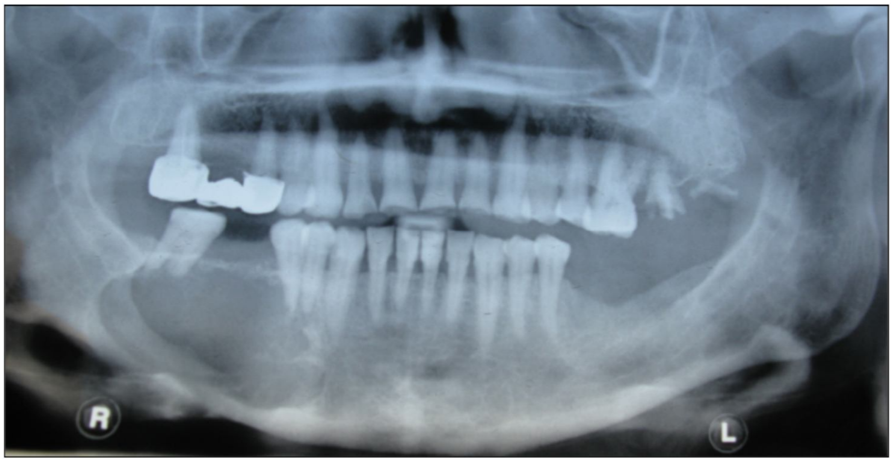
١,٧,٢. لمحة سريرية وشعاعية :

تظهر الأعراض السريرية كتورم موضعي، وألم عرضي، وعلامات نمل شفوي،و انتفاخ أو خروج قيح في الحالات المصابة بإنتان ثانوي، هذه العلامات معروفة في كلا النوعين.

عند تقسيم المظهر الشعاعي لورم مصورات الميناء وحيد الكيس لنمطين أساسيين، وحيدة الحجرة و متعدد الحجر، فإن هناك غلبة لوحيد الحجرةشعاعياً في كل الدراسات التي تم بها تقييم هذه العلامة في الورم المتحول عن كيس تاجي، حيث كان المعدل بين وحيد الحجرة : متعدد الحجر هو ٤,٣:١ [٢٩]. وكان المعدل في النوع غير المتحول عن كيس تاجي ١,١:١ .

استطاع Eversole ومساعدوه [٢٩] من تحديد ستة أنماط شعاعية لورم مصورات الميناء وحيد الكيس متأرجحة من وحيد الحجرة واضحة الحدود إلى متعدد الحجر. .وصف امتصاص الجذور في ٤٠ % إلى ٧٠ % من الحالات [١١٠،٧٠] . أوضح Li ومساعدوه [٧٠] مؤخراً ملاحظة هامة عندما فحصوا بدقة عدداً من حالات ورم مصورات الميناء وحيد الكيس المتحول

من كيس تاجي. لم يجدوا في أية حالة من هذه الحالات علاقة حقيقية بين الكيس التاجي والسن المنطمر ة. فقد أزيح تاج السن بواسطة الورم الكيسي أكثر من كونه برز في لمعة الكيس. [٧٠]



شكل(١٠) ورم مصورات الميناء وحيد الكيس غير متحول من كيس تاجي. (من عينات البحث).

١,٧,٣. الوبائيات :

١,٧,٣,١. الانتشار، الحدوث، معدل التكرار:

لا يوجد معلومات متوفرة متعلقة بالانتشار والحدوث لورم مصورات الميناء وحيد الكيس. سجل معدل التكرار بين ٥% و٢٢% من كل أنواع ورم مصورات الميناء [١٠٣]. وجد Li ومساعدوه [٦٦] ٣٣ حالة ورم مصورات الميناء وحيد الكيس من أصل ١٧٥ حالة ورم مصورات الميناء (١٨,٩%).

١,٧,٣,٢. العمر :

يختلف متوسط العمر لحظة التشخيص إلى حد كبير تبعاً لنوع ورم مصورات الميناء وحيد الكيس. وحسب المعلومات المتوفرة فإن تلك التي شخصت متحولة عن كيس تاجي (٢٣حالة) حدثت في عمر أقل، حيث بلغ متوسط العمر ١٦,٥ سنة مع ٧٨% حدثت في العقدين الأول والثاني. والتي لم تكن من أصل كيس تاجي (١٧حالة)، كان متوسط العمر ٣٥,٢ سنة. والفرق في متوسط العمر حوالي ٢٠ سنة وذلك بسبب حدوث حالات في العقود من الخامس إلى الثامن من النوع غير المتحولة عن كيس تاجي [٩٥].

١,٧,٣,٣. الجنس:

فيما يتعلق بتوزيع الجنس ، يبدي ورم مصورات الميناء وحيد الكيس سيطرة ذكرية بسيطة بمعدل الذكور: للإناث ١,٦ :١، على أية حال، في الأورام غير المتصاحبة بأسنان منطمرة، معدل الجنس ينقلب إلى ١: ١,٨ (٩٥).

١,٧,٣,٤. التوضع :

يبدي توضع ورم مصورات الميناء وحيد الكيس ضمن عظام الفكين علامة مسيطرة في الفك السفلي بغض النظر عن النوع، معدل الفك العلوي :السفلي ١:٧ مقابل ١: ٤,٧ للنوع غير تاجي. المنطقة الأكثر تأثراً في كلا النوعين هي المنطقة الخلفية في الفك السفلي بما في ذلك الشعبة الصاعدة (٩٥).

كانت الإصابة في الرحى الثالثة السفلية المنطمرة في ٥٨,٣% من الحالات من النوع التاجي. وشملت الإصابة الرحى الثانية والثالثة السفلية في ٨٣,٣% من الحالات من النوع التاجي (٩٥).

١,٧,٤. المنشأ المرضي :

يعتقد بعض الباحثين أن ورم مصورات الميناء وحيد الكيس ينشأ من كيس سني سابق، وبشكل خاص الكيس التاجي. تحدث Robinson و Martinez (١٠٩) عن أن ظهارة الأكياس سنية المنشأ وورم مصورات الميناء لها أصل معروف، فمن الممكن التحول من كيس غير ورمي إلى كيس ورمي، وهذا نادر الحدوث.

اقترح Leider ومساعدوه (٦٥) ثلاثة آليات لتطور ورم مصورات الميناء وحيد الكيس:

الآلية الأولى: تعاني البشرة الميناثية الضامرة المرافقة لسن في مرحلة التطور من تحولات ورمية مصورة للميناء مع تطور كيس لاحق.

الآلية الثانيةيتطور ورم مصورات الميناء في الكيس التاجي أو في الأكياس السنية الأخر ى، حيث تتحول البطانة الحرشفية المبطنة غير الورمية إلى ظهارة ورمية مصورة للميناء.

الآلية الثالثة: يعاني ورم مصورات الميناء الصلد من تنكس في الجزر الورمية مع اندماج لاحق لأكياس مجهرية متعددة وتتطور إلى آفة متعددة الأكياس.

لم يجد Ackermann ومساعدوه [١] عند دراسة ٥٧ حالة من ورم مصورات الميناء وحيد الكيس أي دليل على وجود كيس سني آخر كان موجوداً قبل نشوء الآفة .

لم يوافق Gold [٤١] على ذلك، واقترح أن ورم مصورات الميناء وحيد الكيس له أصل كيسي وينشأ من ورم الكيس السني المتقرن أو الكيس حول السني الجانبي أو الكيس التاجي.

أجرى Li ومساعدوه [٦٦] مقارنة أثر مستضد عامل تكاثر نوى الخلايا Proliferation Cell Nuclear Antigen (PCNA) في بطانة الكيس الورمي في ورم مصورات الميناء وحيد الكيس، وجد أن كل مناطق بطانة ورم مصورات الميناء وحيد الكيس تحتوي على كمية أكبر بشكل واضح من خلايا إيجابية الـ PCNA بالمقارنة مع الأكياس التاجية، حتى في المناطق التي تتشابه بها الظهارة مع الأكياس التاجية ، وهذا يفسر فكرة كون ورم مصورات الميناء وحيد الكيس هو تنشؤ ورمي كيسي ، ومن الصعب إيجاد إثباتات قاطعة حول هذه النظريات.

١,٧,٥. التشريح المرضي :

١,٧,٥,١. <u>عيانياً:</u>

قد تكون عملية الخزع جزئية أو كاملة بالنسبة لجراب الكيس. يمكن تحديد العلامات المميزة لورم مصورات الميناء وحيد الكيس بالفحص الدقيق للأجزاء الداخلية والخارجية للكيس السني، وهي عدة مناطق من النسج الحليمية المتكاثرة أو السماكات أو العقد داخل الجدارية. لا ينفي غياب هذه الموجودات تشخيص ورم مصورات الميناء وحيد الكيس [١٠٤].

يمكن أن يوضع التشخيص فقط نسيجياً ولا يمكن التكهن قبل العمل الجراحي على أساس سريري أو شعاعي [١٠٤].

يجب فحص الآفة بشكل كامل عبر القطع على كل المستويات لوضع التشخيص النهائي الآمن [١٠٤].

١,٧,٥,٢. <u>مجهرياً:</u>

<u>تعاريف نسيجية:</u>

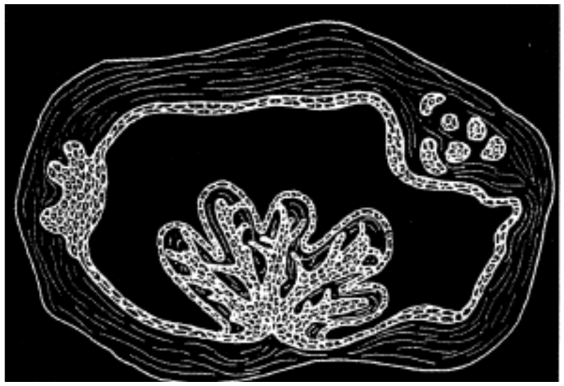
في تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام ١٩٩٢ [٥٩] أضيفت فقرة عن ورم مصورات الميناء وحيد الكيس نظراً لأهميته السريرية. يميز التصنيف ثلاثة مجموعات فرعية نسيجية من ورم مصورات الميناء وحيد الكيس .

وضعت المعايير النسيجية لورم مصورات الميناء وحيد الكيس من قبل عدة مؤلفين [٧٠]، ميز جميعهم أنواعاً مختلفة حسب نموذج التكاثر الورمي لخلايا ورم مصورات الميناء بالعلاقة مع جدار الكيس. تم اختيار تحديد المجموعات الفرعية كأساس لدراسة حالات ورم مصورات الميناء وحيد الكيس وعدل التصنيف المقترح من قبل Ackermann ومساعدوه[١]. إن المعيار الأدنى لتشخيص الآفة كورم مصورات الميناء وحيد الكيس هو ظهور جراب كيس مفرد (عادة صغير) مع ظهارة سنية (مصورة للميناء) والتي تشاهد فقط في مناطق البؤر. متصاحبة في العادة مع ظهارة سليمة بمظاهر نسيجية مختلفة والتي تقلد بطانة الكيس التاجي أو الجذر ي.(شكل ١١)

الشكل	المجموعة الفرعية
لمعي Luminal UA	١
لمعي وداخل لمعي Luminal and intraluminal UA	١,٢
لمعي وداخل لمعي وجداري Luminal, intraluminal, and intramural UA	١,٢,٣
لمعي وجداري Luminal and intramural UA	١,٣

جدول (١) يبين التصنيف الدقيق لورم مصورات الميناء وحيد الكيس

يدعى النوع اللمعي للورم المجموعة الفرعية الأولى لورم مصورات الميناء وحيد الكيس، وتُعرَّف على أنها تملك ظهارة مبطنة حيث يشاهد في جزء منها خلايا مكعبة أو أسطوانية قاعدية مع فرط اصطباغ في النوى، تكون النوى مصطفة ومستقطبة، و الهيولى حويصلية مع فراغات داخل خلوية و تنكس زجاجي تحت الظهارة.



شكل (١١) شكل ترسيمي للمجموعات الفرعية لورم مصورات الميناء وحيد الكيس.

اقترح هذا الوصف من قبل Vickers و Gorlin [١٤٤] (والمعروف بشكل غير رسمي بمعايير V&G).

من ناحية التغيرات الورمية المصورة للميناء يبدي ورم مصورات الميناء وحيد الكيس عادة مجموعة من العلامات النسيجية، ولذلك فإن للمجموعة الفرعية ١,٢ معايير داخل لمعية بسيطة. المجموعة الفرعية ١,٢,٣ تغطي الحالات التي يشاهد فيها نسج ورمية مصورة للميناء داخل اللمعة كما في النموذج ١,٢ بالإضافة إلى ارتشاحات ورمية داخل جدار الكيس. المجموعة الأخيرة ١,٣ يمثل كيساً مع بطانة لمعة متصاحبة مع عقد داخل لمعية من نسج ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس . قد تشاهد النسج داخل اللمعة كارتشاح من بطانة الكيس أو كجزر حرة من ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس ، وعادة مع تنكس كيسي مركزي . ويجب التنبيه أن هذه المجموعات تشمل الأورام المتحولة من الأكياس التاجية وغير التاجية. أحياناً تدعى المجموعة ١,٢ باسم ورم مصورات الميناء الضفيري وحيد الكيس [٦٥، ٣٨] ومع أن التكاثر الظهاري لا يبدي معايير V&G [١٤٤] كما هي الحال في كثير من البطانات الظهارية لورم مصورات الميناء وحيد الكيس فإن Gardner [٤٠] يزعم أنها تمثل نسج ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس .

١,٧,٦. الموجودات النسيجية:

تبدي ثلثي الحالات في كل من النوعين التاجي وغير التاجي غزواً جدارياً لورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس (المجموعات الفرعية ١,٢ ، ١,٢,٣) مع ميل أقوى قليلاً للظهور في غير التاجي. ومن الملاحظات الجديرة بالذكر أن حالات ورم مصورات الميناء وحيد الكيس التي تبدي تكاثراً داخل اللمعة تحدث بمعدل يفوق الضعف في النوع التاجي.[١٠٤]

١,٧,٧. الموجودات الكيميانسيجية المناعية:

أجريت عدة محاولات للتمييز بين بطانة ورم مصورات الميناء وحيد الكيس وبطانة الكيس التاجي، مع أن أثر الكيميا الخلوية المناعية لسكريات زمر الخلايا الدموية، ومستقبل عامل النمو البشري epidermal growth factor receptor لم تبد اختلافاً متناغماً بين الأكياس التاجية وورم مصورات الميناء وحيد الكيس، فإن واسمات الكيميا النسيجية المناعية للاكتينات والخلايا المتكاثرة (المستضد النووي التكاثري PCNA) و الـ Ki67 ساعد في التشخيص التفريقي [٦٦، ٦٧، ١١٥] . وهناك ضرورة للمزيد من الدراسات على هذا النوع من الورم و خاصة مقارنة المجموعات الفرعية. هدفت الدراسات الكيميانسيجية المناعية إلى الإجابة على السؤال ما إذا كانت الكتلة الناتئة داخل اللمعة (ورم مصورات الميناء وحيد الكيس الضفيري ، المجموعة الفرعية ١,٢) هي ورم حقيقي أو أنها تمثل فرط تصنع ظهاري ضفيري غير ورمي .

١,٧,٨. ملاحظات حول المعالجة والنكس:

تعتمد خطة المعالجة على التشخيص النسيجي النهائي، اتفق المؤلفون بشكل كامل بوجهة نظر Ackermann ومساعدوه [١] و Gardner [٤٠] أن ورم مصورات الميناء وحيد الكيس المشخص كمجموعة فرعية ١ و ١,٢ يمكن معالجته بشكل محافظ، بينما ورم مصورات الميناء وحيد الكيس التابعة للمجموعتين ١,٢,٣ و ١,٣ يجب أن تستأصل بشكل واسع كما هو الحال في ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس التقليدي.

تمثل الخزعة المأخوذة قبل العمل الجراحي جزءاً من الآفة في معظم الحالات، وبالتالي سينتج عنها تصنيف خاطئ للآفة وبالتاليتشخيص خاطئ. وكما ذكر مرارا وتكرارا فإن الطبيعة الحقيقية لهذه الآفة تصبح واضحة فقط عندما تتوفر كامل العينة لفحصها مجهرياً . إن عملية استئصال العينة سواء كانت كاملة أو مستأصلة بشكل نقلي أو تجريف، تُخضَع لمقاطع متعددة ويفضل أن تكون متسلسلة للبحث بشكل خاص عن خلايا ونسج تشبه طبيعة مصورات الميناء ضمن العقيدات الجدارية، وجودها يؤكد إلزامية الاستئصال الواسع بما في ذلك إجراء عملجراحي ثانٍ حيث يستأصل العظم المجاور لمنطقة العملية الأولى. يجب متابعة المريض بشكل دقيق لمدة ١٠ سنوات وذلك أن النكس قد يظهر بعد عدة سنوات من الجراحة.

يسجل معدل النكس في ورم مصورات الميناء وحيد الكيس بعد المعالجة الجراحية المحافظة (تجريف أو استئصال محافظ) أقل من ٢٥% ، وتنخفض حتى ١٠,٧% بالنسبة للمجموعة

الفرعية ١,٢ [٣٨]. تشير العديد من التقارير في الأدب الطبي إلى أن الطبيعة العدوانية لورم مصورات الميناء وحيد الكيس أقل من غيره، ولكن الدراسات طويلة الأمد كانت قليلة [٦٩].

في دراسة Li ومساعدوه لـ ٣٣ مريضاً صينياً مصاباً بورم مصورات الميناء وحيد الكيس [٧٠] درس المؤلفون العلامات السريرية والإمراضية التي ذكرت سابقاً. وفي خمس حالات من أصل ستة ناكسة، كان ورم مصورات الميناء وحيد الكيس والذي استؤصل بشكل محافظ يحويجزراً ورمية مصورة للميناء ضمن جدارية (مجموعة فرعية ١,٢,٣ و ١,٣). عموماً، كان معدل نكس أعلى في الأورام ذات الغزو الجداري (٣٥,٧ % هو أعلى نسبة نكس مسجلة حتى الآن) من باقي المجموعات (٦,٧ % لكل من ١ و ١,٢). ذهب المؤلفون إلى أبعد من ذلك فوجدوا أن متوسط المدى بين المعالجة الأولية وظهور النكس كان تقريباً ٧ سنوات. وسجلت كل الانتكاسات بعد ٤ سنوات من الجراحة الأولية. ولذلك فإن استخدام معلومات عن النكس مرضى تمت متابعتهم أقل من ٤ سنوات بعد العمل الجراحي يؤدي لاستنتاج معدل نكس خاطئ. بسبب المتابعة غير الكافية فإن أغلب حالات ورم مصورات الميناء وحيد الكيس المنشورة حتى الآن (٥٧ حالة لـ Ackermann ومساعدوه [١]) لسوء الحظ تفتقر لمعلومات عن معدلات النكس. هناك دلالات بأن الحالات المشخصة من ورم مصورات الميناء وحيد الكيس من المجموعة الفرعية ١,٢ قد يكون لها معدل نكس أقل مقارنة بالمجموعة ١,٢,٣ ، ١,٣. ومع ذلك فإنه لا يتوفر لدينا معلومات كافية لإثبات هذه النظرية. ومن ناحية أخرى، مهما كشفت الدراسات المستقبلية عن معدل النكس الحقيقي فإن معدل نكس ورم مصورات الميناء وحيد الكيس أقل من مدل نكس ورم مصورات الميناء الصلد/ متعدد الأكياس التقليدي بعد نفس المعالجة المحافظة [٩٥].

١,٨. الدراسات المناعية:

١,٨,١. تحري أثر الـ ki 67 :

١,٨,١,١. بروتين ki 67:

يترافق أثر البروتين البشري ki 67 بشكل أساسي مع تكاثر الخلية. خلال مرحلة الإنترفاز، يمكن أن يكشف المستضد حصراً ضمن النواة، حيث أنه في الإنقسام الخلوي تتوضع معظم البروتينات على سطح الكروموزومات. يتواجد بروتين الـ ki 67 خلال كل المراحل الفعالة لدورة حياة الخلية (G(1), S, G(2), & m)، ويختفي في الخلية التي تمر بمرحلة الراحة. ولذلك فإن الـ ki 67 هو الكاشف الأمثل في حالة الكشف عن النمو في تعداد الخلايا الورمية وغير الورمية.[١١٨]

تم تطوير الضد MIB-1 في أوائل التسعينات، وقد حق نحاحاً كبيراً كواسم نوعي للبروتين ki 67. قامت الكثير من الأبحاث على تحديد قيمة أثر الـ ki 67 (دلالة تلون الـMIB-1) في الأورام، وربطت هذه القيمة مع المتغيرات السريرية المرضية. ارتبطت قيمة دلالة الملون MIB-1 بالإنذار حيث كان له القيمة الأكبر في تقييم حالة الورم. في حين أنه من الصعب التنبؤ بالدورة السريرية بالاعتماد على المقياس النسيجي فقط. فقد استخدمت في دراسة عدة أورام مثل سرطانات الثدي، وكان لها دلالة على نسبة البقاء والنكس.[٤٩] وكذلك فإن النسبة العالية لتلون الـ ki 67 في سرطانات الرئة الخالية من الخلايا الصغيرة يتصاحب مع نسبة بقاء ضعيفة لخمس سنوات بعد العمل الجراحي.[١٢١]

١,٨,١,٢. الدراسات التي قامت على ورم مصورات الميناء واستخدمت Ki 67 :

وجد Li ومساعدوه، عام ١٩٩٥ [٦٦] أن مقارنة الـ ki 67 في ورم مصورات الميناء الكيسي بين الجزر الورمية داخل الجدارية في اللحمة الليفية الضامة وبين الجزر الورمية داخل اللمعة ليس لها دلالة، وعزى ذلك إلى قلة العينة الخاضعة للتحليل. كما أشارت نتائجه إلى وجود فرق في التكاثر بين مختلف مناطق الورم الواحد وبين الأنواع المختلفة لورم مصورات الميناء. وقد توافق ارتفاع أثر الواسمات في الجزر الورمية التي تغزو النسيج الضام الليفي مع الحقائق السرير ية التي تشير إلى إرتفاع نسبة النكس في حال الاستئصال المحافظ للورم.[١٢]

أكد Ong'uti ومساعدوه عام ١٩٩٨ [٨٨] أنه ليس هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين أثر الـ Ki-67 والعلامات السريرية. ذهب إلى أن أثر الـ Ki-67 كان أكثر ارتباطاً مع النمط النسيجي للورم.

درس Sandra ومساعدوه عام ٢٠٠١ [١١٧] إيجابية الخلايا الورمية لورم مصورات الميناء للـ Ki-67 والـ PCNA وعلاقتها مع النمط النسيجي لطبقة الخلايا المحيطية والعلامات السريرية الشعاعية وعمر المريض. ووجد أن النمط القاعدي أبدى دلالة هامة للـ Ki-67، وكان النمط الصلد هو النمط ذو الدلالة الأهم إحصائياً من النمط الكيسي أو المختلط. بالنسبة للعمر وجد شدة الأثر يزداد مع العمر. وخلص إلى أن تحري أثر الـ Ki-67 و PCNA هو مؤشر جيد لنشاط التكاثر الخلوي لورم مصورات الميناء.[١١٧]

درس Meer ومساعدوه عام ٢٠٠٣ [٧٥] التفاعل المناعي للـ Ki67 لورم مصورات الميناء الصلد/متعدد الأكياس ووحيد الكيس ، فوجد أن النشاط التكاثر الخلوي يختلف ضمن الأنماط المختلفة لورم مصورات الميناء. وقد أبدى النمط وحيد الكيس دلالة إحصائية ذات أهمية لأثر الـ Ki67 . وخلص إلى أنه ليس هناك إرتباط بين النشاط التكاثري والسلوك الحيوي.[٧٥]

درس Kishino ومساعدوه عام ٢٠٠٧ [٦٠] أثر الـ Ki 67 في ٧ حالات ووجد أن أختبار أثر الـKi 67 هو مؤشر تشخيصي جيد.[٦٠]

١,٨,٢. تحري أثر مستقبل عامل النمو البشري EGFR :

١,٨,٢,١. مستقبل عامل النمو البشري EGFR/HER1 (Epithelial Growth Factor Receptor):

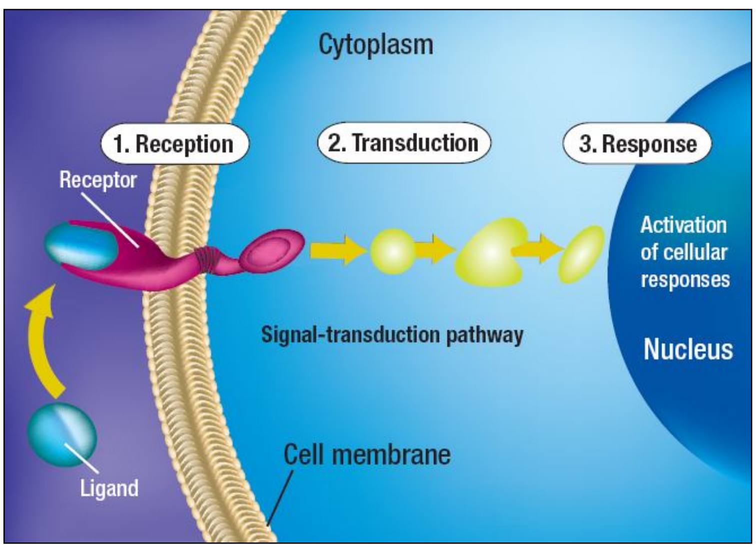
في أواخر الثمانينات من القرن الماضي ،اكتشف الباحثون أن امرأة واحدة من أصل أربع نساء مصابات بسرطان الثدي لديها كمية كبيرة وغير اعتيادية من بروتين خلوي يدعى مستقبل عامل النمو البشري ٢ ، أو HER2 ، وهو عضو من عائلة HER أو البروتينات المستقلة [١٢٦]. تبع ذلك أكثر من عقد من الأبحاث، قاد هذا الاكتشاف إلى تطوير علاج مصمم بشكل خاص لاستهداف الخلايا السرطانية إيجابية للـ HER2، وكان أول علاج حيوي هادف لسرطان الثدي. وبذلك ظهرت الفوائد السريرية لأبحاث الكيميانسيجية المناعية، و انعكس ذلك على طريقة

التعامل مع المرضى، وشجعت هذه النتائج على القيام بالكثير من الأبحاث على HER2 والبروتينات المتعلقة بذلك .

إن سبيل الـ HER " HER pathway " والذي يتضمن مستقبل عامل النمو البشري٢ (HER2) ، ومستقبل عامل النمو البشري ١ (HER1 أو EGFR)، هو أحد أهم السبل المسببة للأورام.

لفهم سبل الأورام مثل سبيل HER، لابد أولاً من إلقاء نظرة على آلية عمل الخلية الطبيعية و ما يتحكم بسلوكها.

تعتمد ملايين الخلايا التي تشكل النسج الحية والأعضاء والأنظمة على إشارات من محيطها لإخبارها متى عليها أن تنمو أو تنضج أو تتوالد أو تتحرك أو تموت. وفي سبيل الاستجابة لهذه الإشارات، يجب أن تنقل المعلومات من خارج الخلية خلال الغشاء الخلوي إلى داخل الخلية ومن ثم إلى النواة حيث مركز التحكم بالخلية. تعرف الآلية التي يتم فيها إيصال المعلومات من الوسط خارج الخلوي إلى النواة بتحويل الإشارة [١٢] " Signal Transduction "، وهو عبارة عن تركيبات خاصة في غشاء الخلية تدعى المستقبلات. (شكل ١٢).



شكل (١٢) " Signal transduction " تحويل الإشارة

وتحويل الإشارة عن طريق المستقبلات هي عملية متعددة المراحل [١٢، ١٠٠]:

- أولاً يجب على الخلية أن تستقبل إشارة لتعلمها بالقيام بشيء ما (مثل الانقسام أو التوقف عن الانقسام). تصل هذه الإشارة بشكل بروتينات متخصصة تدعى الروابط Ligands . وهناك العديد من الروابط ومن بينها الهرمونات وعوامل النمو.

- للتأثير على سلوك الخلية يجب أن ترسوا الروابط على مستقبل على السطح الخارجي للخلية. والذي يسمى المجال خارج الخلوي " extracellular domain "، يتطابق الرابط والمستقبل معاً كالقفل والمفتاح .

- يعمل التصاق الرابط والمستقبل كمقداح يغير كلاً من السطح الداخلي والخارجي للخلية والذي يرسل الإشارة عبر الغشاء إلى الخلية.

- يحرض المستقبل داخل الخلية سلسلة من الحوادث التي تسلّم فيها الإشارة من جزيئة إلى أخرى حتى تصل إلى النواة بما يشبه سباقاً حقيقياً .

- تحول الإشارة في النواة إلى الجينات التي تسبب نمو الخلية أو انقسامها أو الموت المبرمج أو الحركة....... إلخ.

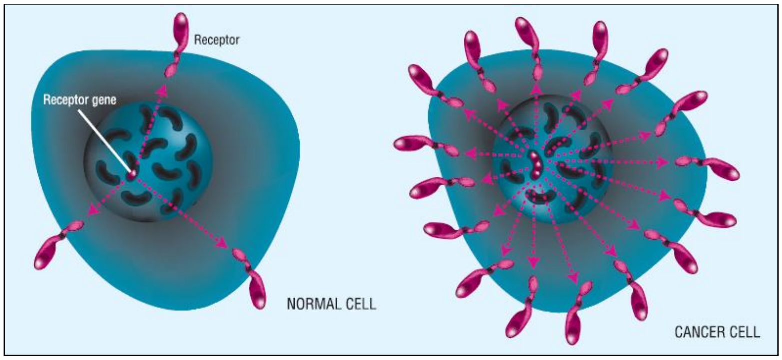
تنظم عدةُ أنواعٍ مختلفة من سبل الإشارات الوظائفَ الجسديةَ الأساسية، من نمو وتطور إلى استجابة مناعية وشفاء. عندما يصاب أحد عناصر سبيل الإشارة بالخلل، تُخبَر الخلية بشكل خاطئ بمتابعة النمو أو الانقسام في حين يجب ألا تفعل ذلك، وهذا السلوك هو ما يميز الأورام. [١٢]

يمكن أن يحدث الخلل في سبل الإشارة بعدة طرق:

<u>الطريقة الأولى</u>:ينتج الجسم عدداً كبيراً من الروابط، أو تنتج الخلية الورمية عدداً كبيراً من المستقبلات. يعرف هذا باسم زياد التعبير " Overexpression "، وتنتج من التغيرات في الجينات التي تتحكم في إنتاج الروابط أو المستقبلات.[١٢٠،١٠٠] شكل (١٣)

<u>الطريقة الثانية</u>: تكون المستقبلات مفعلة بشكل مستمر. موجهة الرسل إلى داخل الخلية لنقل إشارة نمو إلى النوى حتى في حال غياب الرابط. [١٢]

هذه التغيرات التي تحدث في سبل الإشارة بالإضافة إلى أنها تأمر الخلية بالنمو أو الانقسام، كذلك تمنع الخلية من الموت المبرمج عندما يفترض أن تموت بالموت المبرمج[١٢٠].



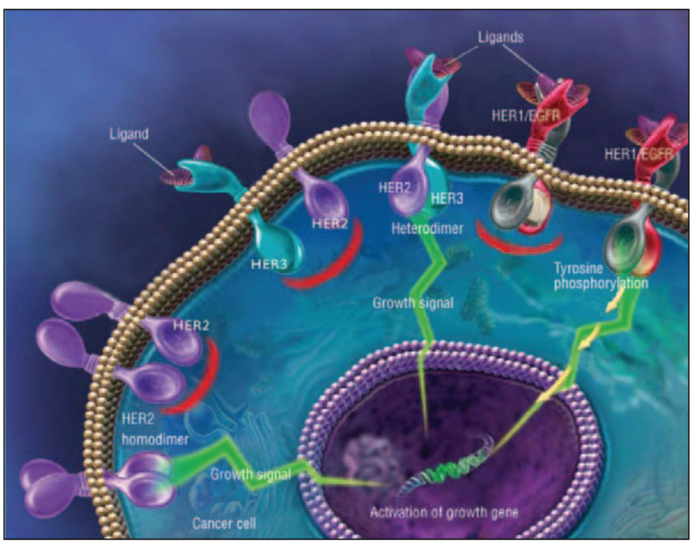
شكل (١٣) زيادة الأثر في الخلية الورمية Overexpression

٢,٢,٨,١. سبيل الـ HER : The HER Pathway

اكتُشِفَت أعضاء عائلة مستقبلات الـ HER قبل أكثر من ٢٥ سنة. منذ ذلك الحين ركزت الأبحاث جهداً هائلاً لتحديد كل المفاتيح التي تلعب دوراً في سبيل الإشارة للـ HER، وطريقة مشاركتها في نشاطات الخلايا الطبيعية و غير الطبيعية. [١٠٠]

سبيل الـ HER هو شبكة معقدة من سبل الإشارة سميت نسبة لمجموعة من المستقبلات المتوضعة على سطح الخلية الظهارية. (شكل ١٤) [٩٩]

ينظم الـ HER نمو الخلية الظهارية وانقسامها وحركتها وموتها ، ويشارك في عمليات مثل الشفاء وترميم الجروح وبقاء الجلد. [٩٩]



شكل (١٤) سبيل إشارة الـ HER

هناك أربع مستقبلات لـ HER : HER1 ، HER2 ، HER3 ، HER4

قد تستخدم أسماء أخرى لهذه المستقبلات، فعادة يطلق على الـ HER1 اسم مستقبل عامل النمو البشري (EGFR) . [١٠٠]

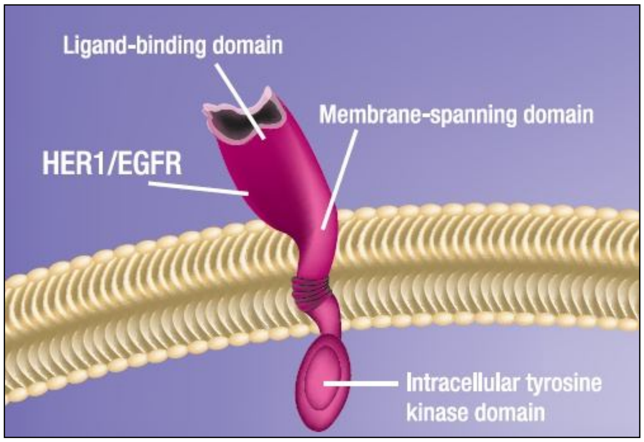
عمل مستقبلات الـ HER :

لمستقبلات الـ HER ثلاث مكونات هامة (شكل ١٨): [١٠٠،١٥]

١. الجزء الأول على السطح الخارجي للغشاء الخلوي، و يعمل كمرسى لمختلف الروابط.

٢. الجزء الثاني يخترق الغشاء الخلوي.

٣. الجزء الثالث داخل الخلية، يعرف باسم تيروزين كيناز " Tyrosin Kinase ". وهو يقوم بوظائف معينة في HER1 و HER2 و HER3 ، ولكنه غير فعال في HER4 .



شكل (١٥) مكونات مستقبل لـ HER

ترسل الإشارة عبر سبيل الـ HER بثلاث مراحل: (شكل ١٦)

١. ارتباط الرابط: Ligand Binding

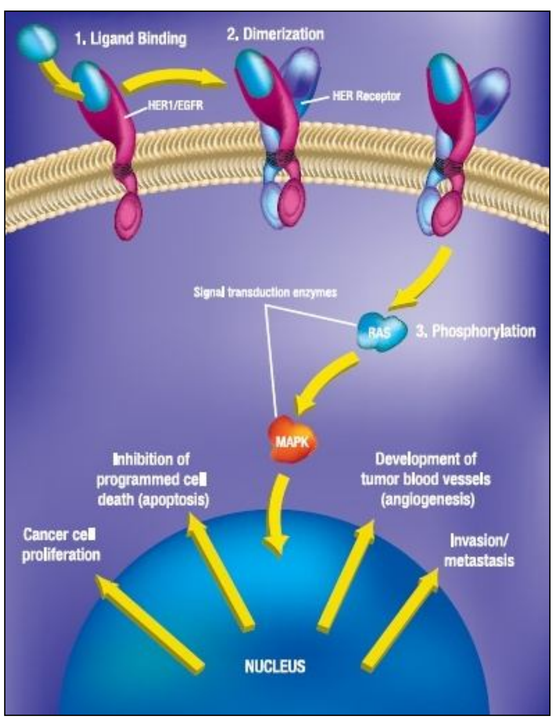
يبدأ نقل الإشارة بارتباط الرابط على المستقبل.

٢. ازدواج المستقبلات : Receptor Pairing

يسبب رسو الرابط على المستقبل ارتباط المستقبل HER مع مستقبل آخر على غشاء الخلية. تعرف هذه العملية بالازدواج Dimerization ، عندما يحتوي الزوج على المستقبلات نفسها تعرف العملية باسم الازدواج المتماثل Homodimerization ، وعندما يكون المستقبلان مختلفان تسمى الازدواج المتخالف Hetrodimerization . تحدد طبيعة زوج المستقبلات نوع الإشارة التي سترسل إلى النواة ومدى قوتها. [١٧١، ١٧٣]

٣. الفسفرة: Phosphorelation

ينشط ارتباط الرابط وازدواج المستقبلات الجزء الخاص بالتيروزين كيناز داخل الخلية، ينشط التيروزين كيناز بروتينات أخرى (أنزيمات) داخل الخلية بواسطة إضافة جزيئة فوسفات للأنزيم الهدف، تعرف هذه العملية بالفسفرة. تفسفر هذه الأنزيمات المفعلة بروتينات أخرى داخل الخلية. يمكن لبعض هذه البروتينات أن تدخل النواة، حيث تنشط جينات مسؤولة عن نمو أو انقسام الخلية أو البقاء أو نشاطات هامة أخرى. [١٠٠، ١٥]



شكل (١٦) نقل الإشارة عبر سبيل الـ HER

مستقبل عامل النمو البشري HER1/EGFR :

تحت الظروف الطبيعية، تكمن أهمية سبيل الـ HER1/EGFR في نمو الخلية وبقائها و تكاثرها.[٨٨] ولذلك فإن أقل تغير في نشاط الـ EGFRقد يسبب نمواً غير مسيطر عليه للخلايا الورمية [١٥،١٢٠]. يترافق الإنتاج الزائد والنشاط المفرط للـ EGFR مع بعض السرطانات مثل سرطان الرئة والكلى والبنكرياس [١٢٠].

٣,٢,٨,١. استهداف الـ HER1/EGFR :

١,٣,٢,٨,١. <u>Tarceva (erlotinib)</u>

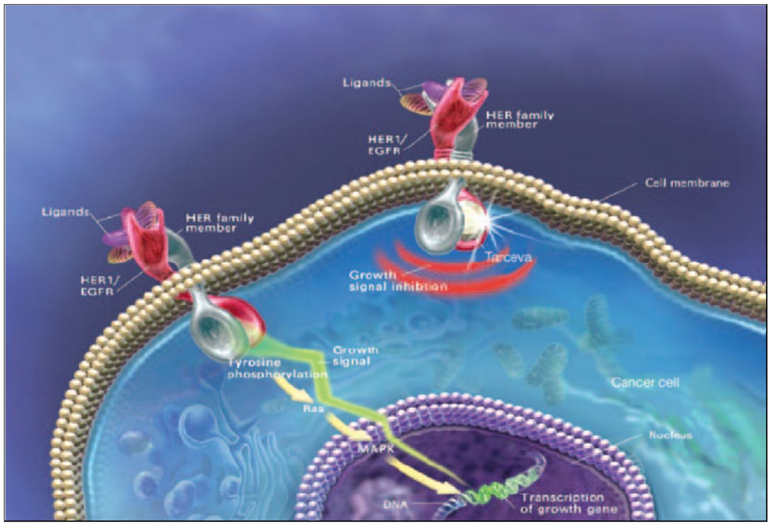
طورت بعض الشركات الـ Tarceva، وهو علاج فموي، صغير الجزيئة، يكبح نشاط التيروزين كيناز لـ HER1/EGFR، داخل الخلية [١٣٥، ٤]. وهو يستعمل في الحالات التالية:

سرطانات الرئة غير صغيرة الخلايا Non-small cell lung cancer (NSCLC) مع تطور موضعي واسع أو انتقالات بعد فشل المعالجة الكيميائية (وهي مجموعة من سرطانات الرئة وتتضمن السرطان شائك الخلايا، والسرطان الغدي، والسرطان ذا الخلايا الكبيرة، وتشكل ما نسبته ٨٥% من سرطانات الرئة). [١٣٥]

سرطان البنكرياس، ويوصى باستخدامه كخيار أول للحالات الموضعية أو غير القابلة للاستئصال أو مع وجود الانتشار. [١٣٥]

آلية التأثير:

صـُممَّ الـ Tarceva لكبح نشاط إشارة وسيط الـ EGFR بمزاحمة الـ ATP (ادينوزين ثلاثي الفوسفات)، وهي جزيئة تستخدم في نقل الطاقة للتيروزين كيناز الخاص بالمستقبل (شكل ١٧) [٥]، يعتقد أنه يمنع الخلية الورمية من التكاثر بشكل كبير ويسمح لهذه الخلايا بالموت المبرمج. وقد يساعد هذا العقار في إعادة الخلية إلى وظيفتها الطبيعية. [٥]



شكل (١٧) آلية عمل الـ Tarceva

١,٨,٢,٣,٢. Erbitux (Cetuximab)

وهو جسم ضدي وحيد الجزيئة، يستهدف المرحلة الأولى من ارتباط الرابط مع الـHER1/EGFR. ويوصى به في سرطانات الرأس والعنق، بالإشتراك مع المعالجة الشعاعية، وخاصة السرطان شائك الخلايا سواء كان موضعياً أو منتشراً وخاصة عند فشل المعالجة الكيماوية. [٢٧]

١,٨,٢,٤. الدراسات التي قامت على ورم مصورات الميناء واستخدمت EGFR :

درس Payeras ومساعدوه[٩١] أثر الـ EGFR في ورم مصورات الميناء ووجد أنه ليس له شكل موحد، كما أن توضع الأثر كان متغايراً. وكانت السيطرة لتلون الهيولى، أما الجزر التي تلون الغشاء الخلوي فيها فكان نادراً وكانت أصغر في الغالب. وخلص إلى أن الورم يمثل نمواً غير منتظمٍ ، وأن الجزر الأصغر تتصاحب مع نشاط تكاثري ولذلك فهي مسؤولة عن الارتشاح الورمي.

هدف Vered [١٤٣] في دراسته لأثر الـ EGFR في ورم مصورات الميناء إلى تطوير علاج جديد كعامل مضاد لـ EGFR في الأورام غير القابلة للاستئصال، وخلص إلى أنه يمكن لمضادات عامل النمو البشري أن تقلل من حجم الأورام الكبيرة ومعالجة الأورام غير القابلة للاستئصال والقريبة من البنى الحيوية.

وجد Ueno [١٣٩] في دراسته لأثر الـ EGFR أنه يتأثر بشكل كبير مع تمايز الورم وخاصة التمايز الشائك.[١٣٩]

أما Li [٦٨] فقد درس أثر عامل النمو البشري في الأكياس سنية المنشأ وورم مصورات الميناء، ولاحظ أن التلون كان ضعيفاً عندما وجدت الخلايا الالتهابية، وأن النشاط الأكبر كان في البقايا الظهارية التي لا تتصاحب مع خلايا إلتهابية. وقال إن مستوى أثر الـEGFR في الأكياس السنية المنشأ والبقايا الظهارية تتعلق بوجود الإلتهاب في النسيج الضام المجاور وأنه ليس هناك فرق واضح بين أثر المستقبل في الأكياس التطورية وورم مصورات الميناء.

أما Shrestha و Yamada [١٢٣] فقد درسا أثر عامل النمو البشري في الأكياس سنية المنشأ والأورام سنية المنشأ وحصلا على نتائج مغايرة للباحثين السابقين، فقد كانت الأكياس سنية المنشأ إيجابية الـ EGFR بينما كانت الأورام سنية المنشأ سلبية الـ EGFR واقترحا وجود عوامل نمو خلوية أخرى تدخل في عملية تكاثر الخلايا الورمية.

١,٩. الهدف من البحث:

١. دراسة أثر مستقبل عامل النمو البشري في الخلايا الورمية لورم مصورات الميناء.
٢. دراسة النشاط التكاثري لخلايا ورم مصورات الميناء.
٣. دراسة العلاقة بين السلوك الحيوي والنشاط التكاثري للخلايا الورمية لورم مصورات الميناء.
٤. المشاركة بحركة البحث العلمي الهادفة لإيجاد علاج لورم مصورات الميناء.

٢. مواد وطرق البحث:

٢,١. مواد البحث:

شملت الدراسة ٢٥ حالة من ورم مصورات الميناء بمختلف أنواعها السريرية والنسيجية، تراوح عمر المرضى بين ٢١ سنة إلى ٨٠ سنة، بلغ نسبة الذكور ٢٤ % ونسبة الإناث ٧٦ % .

تم الحصول على العينات من مشافي وزارة التعليم العالي (١٧ عينة من قسم ومشفى جراحة الوجه والفكين في كلية طب الأسنان جامعة دمشق، ٤ عينات منمشفى البيروني)، و عينتان منمشفى ابن النفيس التابعلوزارة الصحة، و عينتان من بعض المراكز العلمية الخاصة الأخرى.

أخذت ٨ عينات كخزعات من المرضى، بينما أخذت ١٤ عينة من استئصال أولي للورم، و٣ عينات أخذت بعد النكس.

تم إعادة التشخيص الموضوع لكل حالة بناءً على المعطيات السريرية والشعاعية المتوفرة بالإضافة للدراسة النسيجية وتم استبعاد العينات المشكوك بها.

كما شملت الدراسة ١٠ براعم سنية بمختلف مراحل التطور، أخذت من جنين بعمر سبعة أشهر تم استلامه حسب الأصول والقوانين المرعية من مشفى التوليد الجامعي.

درست جميع العينات وفق استمارة البحث المعدة خصيصاً لهذا الغرض.

٢,٢.الدراسة النسيجية:

لونت المحضرات بالهيماتوكسلين إيوزين وفحصت بالمجهر الضوئي، حيث تم تحديد النمط النسيجي لكل ورم، سواء احتوى الورم على نمط نسيجي واحد أو عدة أنماط، كما تم تحديد شكل الخلايا الورمية المحيطية في الجزر الورمية فيما إذا كانت أسطوانية أو مكعبة أو مسطحة.

٢,٣. الدراسة الكيميانسيجية المناعية:

اختير كل الآفات للدراسة الكيميانسيجية المناعية حيث لونت بكل من الملونات التالية:

Ki-67 :هناك ارتباط قوي مابين التلون القوي الخاص بالـ Ki-67 والفعالية الانقسامية للورم إذ كلما زاد تلون Ki-67 أشار ذلك إلى فعالية انقسامية مرتفعة.

EGFR : إن سبيل الـ HER2 " HER2 pathway " والذي يتضمن مستقبل عامل النمو البشري ٢ (HER2) ، ومستقبل عامل النمو البشري ١ (HER1 أو EGFR) واحد من أهم السبل المسببة للأورام، ترتبط شدة تلون الجزر الورمية بهذا الملون بمدى دور عامل النمو الورمي في نشوء وتطور الورم وحتى في إنذاره.

وكان عدد الحالات المستخدمة في الدراسة الكيميانسيجية المناعية ٣٥ حالة منها ٢٥ حالة ورم مصورات الميناء و ١٠ براعم سنية بمراحل مختلفة.

٢,٤. الأجهزة المستخدمة في البحث:

١. الأدوات الجراحية (مبضع، ملقط جراحي........)

٢. محم مائي لفرش المقاطع النسيجية

٣. محم بدرجة ٥٠ مئوية لإدماج البارافين.

٤. ميكروويف لغلي المحضرات المعدة للتلوين المناعي.

٥. مجهر ضوئي مزود بكاميرا لتوثيق الحالات.

٢,٥. طريقة العمل:

العينات المأخوذة من الأرشيف تكون مجهزة مسبقاً في قوالب شمعية (بارافين) وجاهزة للمراحل القادمة من الإجراءات المخبرية لتحضير المحضرات وتلوينها بالطرق المعتمدة في الدراسة. أما العينات المستأصلة جراحياً والعينات المأخوذة من الأجنة فستمر بالمراحل التالية:

١. مرحلة التثبيت: بعد استئصال العينة جراحياً يوضع مباشرة في الفورمول الممدد 10% لمدة لا تقل عن 24 ساعة بهدف تثبيت العينة ومنع التحلل الذاتي للأنسجة بالأنزيمات الداخلية وتوقف نمو الجراثيم، وأيضاً من أجل تسهيل عملية التلوين.

٢. مرحلة الإدماج: نقوم بإدماج شمع البارافين إلى العينة حتى تصبح هذه العينة صلبة قابلة للقطع. ونقوم بعملية الإدماج بمراحل عدة:

١) مرحلة التجفيف: بهدف إزالة الماء من العينة، واستخدمت لذلك ثلاث حمامات من الكحول بتراكيز تزداد تدريجياً:

A. الحمام الأول: تركيزه ٧٠% وتوضع العينة فيه لمدة ساعة واحدة.

B. –الحمام الثاني: تركيز الكحول فيه 97%، توضع العينة فيه لمدة ساعة واحدة أيضاً.

C. –الحمام الثالث: يحتوي على كحول مطلق توضع العينة فيه لمدة ساعة واحدة أيضاً.

٢) مرحلة التشفيف: وذلك من أجل طرد الكحول من العينة وجعلها شافة . وقد استخدمنا لذلك ثلاث حمامات من الكزيلول ووضعت المحضرات في كل منها مدة ساعة كاملة ، والكزيلول هو مادة وسيطة تنحل بآن واحد في كل من الكحول والبارافين.

٣)مرحلة إدماج البارافين: توضع العينات في حمامين من البارافين المنصهر بدرجة حرارة 50 °م مدة ساعتين في كل منها ، ثم توضع ضمن قالب ثم يصب البارافين فوقها وقبل أن يتصلب البارافين نأخذ ملقطاً ساخناً ونوجه العينة حسب الاتجاه المناسب للقطع ثم يترك القالب ليبرد ويتصلب وعندها يصبح جاهزاً للقطع.

<u>مرحلة القطع "البشر":</u>

يثبت القالب البارافيني على الحامل المعدني التابع للقاطع النسيجي Microtome والذي يعطينا بحركة يدوية متناوبة شرائح رقيقة ذات سماكة واحدة تتراوح بين 5-7 ميكرون .

➢ مرحلة وضع هذه الشرائح على الصفائح الزجاجية:

يُوضع شريط من شرائح العينة في جهاز يحتوي على ماء بدرجة حرار ة (٣٠م) بهدف انبساط الشرائح وا زالة التجعدات الموجودة فيها ، ثم يقسم هذا الشريط إلى عدة أقسام كل منها يحتوي على مقطع من العينة المراد دراستها.

نأخذ الصفائح الزجاجية وندخلها ضمن هذا الماء ونخرجها بحيث تحتوي على مقاطع العينة.

- نزع البارافين :

أ- توضع المحضرات في محم بدرجة حرارة (٦٤ م) ثم تمرر على ثلاث حمامات من الكزيلول بهدف تحريرها من البارافين .

ب- ثم تمرر المحضرات على ثلاث حمامات من الكحول بهدف إزالة الكزيلول منها

٢,٦. الملونات:

٢,٦,١. التلوين هيماتوكسلين إيوزين:

١. تغسل الشرائح في الماء الجاري مدة 5 دقائق من أجل طرد الكحول.

٢. توضع المحضرات بمحلول الهيماتوكسيلين لمدة دقيقتين.

٣. تغسل المحضرات بالماء بشكل جيد حتى يبقى لون الماء عندما توضع المحضرات فيه محافظاً على لونه.

٤. ثم تنقل المحضرات إلى محلول الإيوزين لمدة دقيقة واحدة.

٥. تغسل المحضرات بالماء بشكل جيد.

٦. تمرر المحضرات في حمامين من الكحول النقي وذلك من أجل إزالة الماء من المحضرات.

٧. ثم توضع المحضرات في ثلاث حمامات من الكزيلول لمدة 10 دقائق في كل حمام.

٨. تستر المحضرات بوضع نقطة من بلسم كندا جانب النسيج ثم توضع الساترة الزجاجية.

٩. تتلون سيتوبلاسما الخلايا والألياف الغرائية بهذه الطريقة باللون الإيوزيني "الزهري" بينما تتلون نوى الخلايا باللون الهيماتوكسيليني "البنفسجي".

٢,٦,٢. التلوين بالملونات الكيميائية النسيجية المناعية Immunohistochemical

تفر ش المقاطع النسيجية على لامات زجاجية محضرة للتلوين بالطرق الكيميائية النسيجية المناعية حيث غمرت هذه اللامات بلاصق ثم جفف .ويتم تحضير هذا اللاصق كما يلي:

يهيئ "500 مل" من الماء المقطر ويسخن لدرجة حرارة " 50مْ "ثم يضاف إليه 3غ من الجيلاتين و 3غ من شبة الكروم. يحرك الناتج لمدة ساعة ونصف ويصبح عندها لون السائل أخضراً مزرقاً.

توضع اللامات الزجاجية في حامل خاص بها ثم تغمر في السائل السابق عدة مرات وعلى مدى دقيقة كاملة ثم تترك اللامات خارجاً لتجف وعندها تصبح جاهزة لمد أنسجة العينة عليها وا إجراء التلوينات الكيميائية النسيجية المناعية المختلفة .

وقد استخدمنا سائل تريس Tris buffer ذا حموضة PH:7.5 . وقد حصلنا عليه من إضافة 12.5غ من حمض كلور الماء HCL غ و من بودرة تريس إلى 1000مل من الماء المقطر.

وقد اعتمدنا في تلوين المحضرات بالملونات الكيميائية النسيجية المناعية على طريقة الشركة الصانعة للأضداد

المناعية (شركة DAKO الدنماركية) وقد كانت هذه الطريقة وفقا للتسلسل التالي:

١.قُطَعت قوالب البارافين الحاوية على العينات بواسطة القاطع النسيجي فحصلنا على شرائح رقيقة من الأنسجة ذات سماكة ٥ ميكرون.

٢. تم فرش شرائح البارافين الحاوية على أنسجة العينات على اللامات الزجاجية الخاصة بالمقاطع النسيجية Slides و المطلية مسبقاً باللاصق المناعي.

٣. مررت الصفائح الزجاجية الحاوية على المقاطع النسيجية ضمن ثلاثة حمامات من الكزيلول لمدة ساعة في كل واحدة منها.

٤. مررت المحضرات ضمن ثلاثة حمامات من الكحول لمدة خمس دقائق في كل واحدة منها من أجل إزالة الكزيلول.

٥. تم غسل المحضرات بالماء المقطر بشكل جيد .

٦. تم تجفيف اللامات الزجاجية بالاستعانة بورق نشاف ثم تم البدء باستخدام الكيت الخاص بالتلوين المناعي لشركة داكو على الشكل التالي حسب تعليمات الشركة المصنعة:

a. تم غلي المحضرات المعدة للتلوين المناعي في سائل بفر " Bufer " بالميكرويف لمدة نصف ساعة.

b. غمر العينات بماء الأكسجين 3% لمدة خمس دقائق . ثم أجري غسل المحضرات بسائل تريس ومن ثم تم إعادة غمر المحضرات بشكل كامل بسائل تريس لمدة خمس دقائق .

c. جففت المحضرات بالاستعانة بورق نشاف ثم تم غمر العينات بالمستضد الأولي (مستضدات Ki-67, EGFR) مدة نصف ساعة مع وضع هذه المستحضرات في حاضنة بدرجة حرارة 30 م ثم غسلت هذه المحضرات بسائل تريس ومن ثم تم غمرها بسائل تريس لمدة خمس دقائق.

d. غمرت العينات بالرابط "Link" لمدة عشر دقائق ثم غسلت بسائل تريس ومن ثم أعيد غمر المحضرات في هذا السائل لمدة خمس دقائق.

e. تم غمر العينات بالستريتافيدين"Strptavidin" مدة عشر دقائق ثم غسلها بسائل تريس ومن ثم يعاد غمر المحضرات في هذا السائل مدة خمس دقائق .

f. يمزج"2 مل" من Substrate buffer مع نقطة واحدة من AEC-Chromogen وهذه الكمية تكفي من 8 إلى 10 مقاطع نسيجية إن مدة صلاحية هذا المحلول بعد مزجه هي ساعة واحدة تغمر العينات الآن في المزيج السابق Substrate + Chromogen لمدة عشر دقائق.

g. تغسل المحضرات بالماء المقطر لمدة دقيقة واحدة ثم تجفف ب الاستعانة بورق نشاف .

h. تلون المقاطع النسيجية بهيماتوكسيلين ماير الذي يوضع مدة نصف دقيقة ثم يتم غسل المحضرات بالماء المقطر مدة دقيقة واحدة ومن ثم يتم غسلها بالماء الجاري.

i. ثم تستر المقاطع النسيجية باستخدام مزيج " الجيلاتين والغليسرين" المحمى حتى درجة 40م° قبل الاستعمال مباشرة حيث توضع نقطة منه وفوقها توضع الساترة الزجاجية

بعد الانتهاء من الدراسة السريرية والنسيجية المتضمنة الملونات العادية والكيميائية المناعية النسيجية تم وضع إستمارة لكل عينة على حده ثم تم إسقاط جميع النتائج في جداول وأجري عليها دراسة إحصائية.

كماأجرينا اختباراً خاصاً لدراسة النشاط التكاثري للجزر الورمية وعلاقتها بحجم هذه الجزر، حيث صورت ٤٧ ساحة مجهرية إيجابية الـ Ki67 بتكبير قوته ×١٠ ، وصنفت الجزر الورمية في كل ساحة مجهرية في ثلاث فئات حجمية، احتوت الفئة الأولى على الجزر الورمية ذات حجم أقل من ١٠ % من الساحة المجهرية، واحتوت الفئة الثانية على الجزر ذات المساحة من ١٠ وحتى ٢٠ % من مساحة الجزر الورمية. واحتوت المجموعة الثالثة على الجزر الكبيرة التي تجاوزت مساحتها ٢٠ %. استخدم الكمبيوتر في تحديد مساحات الجزر الورمية بالاستعانة بالحاسب. كما حددت شدة تلون الجزر الورمية كل جزيرة على حده ضمن ثلاث درجات إيجابية التلون بالـ Ki67 ، وفرغت النتائج ضمن جداول وأخضعت للاختبارات الإحصائية اللازمة.

استمارة عينة البحث:

الرقم المتسلسل: مصدر العينة:

رقم العينة:

المعطيات السريرية المتوفرة:

الجنس: ذكر ☐ أنثى ☐

....

العمر:

....

التشخيص السريري الأولي:

الناحية بالتحديد: ☐ الفك العلوي ☐ المنطقة الأمامية ☐ المنطقة الخلفية

☐ الفك السفلي ☐ المنطقة الأمامية ☐ المنطقة الخلفية

....

الاستئصال: خزعة ☐ كامل أول مرة ☐ ناكس ☐

....

الدراسة النسيجية:

التلوين هيماتوكسلين إيوزين، EGFR ، KI67

المقياس المتبع: شديد: +٣ متوسط: +٢ خفيف: +١ لايوجد: ٠

النمط النسيجي للجزر الورمية: وحيد الشكل ☐ متعدد الأشكال ☐

....

شكل الخلايا الورمية المحيطية: اسطوانية ☐ مكعبة ☐ مسطحة ☐

....

النمط الجرابي ☐ النمط الضفيري ☐

	الجزر الورمية	هيماتوكسلين إيوزين	ملون EGFR	ملون KI 67
تقليدي	الخلايا المحيطية			
	الخلايا المركزية نجمية			
حرشفي	الخلايا المحيطية			
	الخلايا المركزية			
حبيبي	الخلايا المحيطية			
	الخلايا المركزية			
كيسي تحول كيسي	الخلايا المحيطية			
	الخلايا المركزية			
ليفي Desmoplastic	الخلايا المحيطية			
	الخلايا المركزية			
نماذج أخرى	الخلايا المحيطية			
	الخلايا المركزية			

النسيج الضام:

الألياف الغرائية: كثيفة وكثيرة ☐ قليلة ورخوة ☐

....

تنكس نظير ليفين ☐ تنكس زجاجي ☐

....

الأوعية الدموية: كبيرة ☐ صغيرة ☐

....

محتقنة ☐ لا يوجد احتقان ☐

....

الالتهاب: لا يوجد ☐ مزمن ☐ حاد ☐

....

ملاحظات:

٣. النتائج:

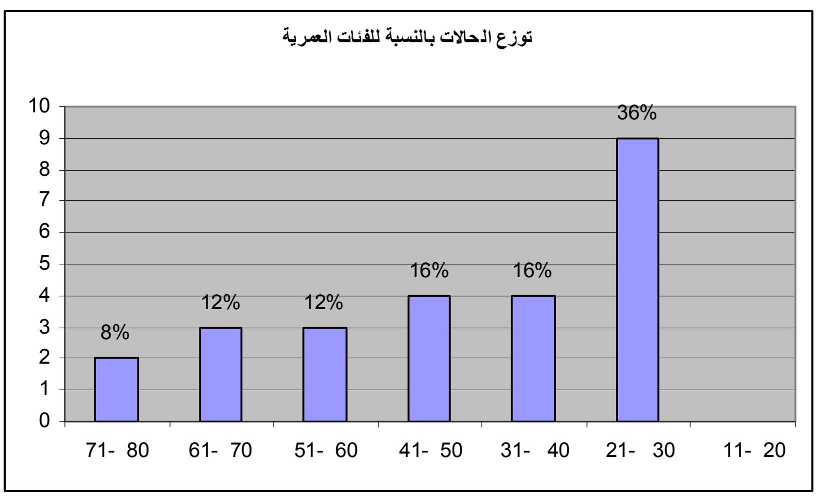
٣,١.نتائج الدراسة السريرية:

بلغ عدد العينة المدروسة ٢٥ حالة ورم مصورات الميناء.

تراوحت أعمار المرضى بشكل عام بين ٢١ – ٨٠ سنة. كما بلغ المتوسط الحسابي لأعمار المرضى ٤٣,٢ سنة. وكان توزع الإصابة حسب الفئات العمرية ومتوسط العمر وفقاً للجدول التالي:

الفئة العمرية	21- 30	31- 40	41- 50	51- 60	61- 70	71- 80
العدد	9	4	5	2	3	2
النسبة المئوية	36%	16%	16%	12%	12%	8%
متوسط العمر	43.2					

جدول (٢) يبين توزع الإصابة حسب الفئات العمرية ومتوسط العمر.

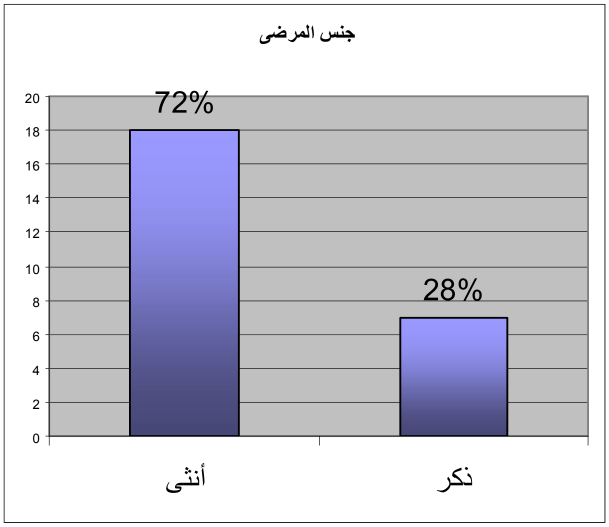


شكل (٢١) توزع الحالات بالنسبة للفئات العمرية.

كما لوحظ وجود ميل لإصابة الإناث بنسبة ٧٢%. ولوحظ كذلك ميل لإصابة الفك السفلي بنسبة ٧٢ %.

	ذكر	أنثى
عدد	7	18
النسبة المؤية	28%	72%
معدل العمر	34.14	48.33

جدول (٣) يبين توزع الإصابة حسب الجنس

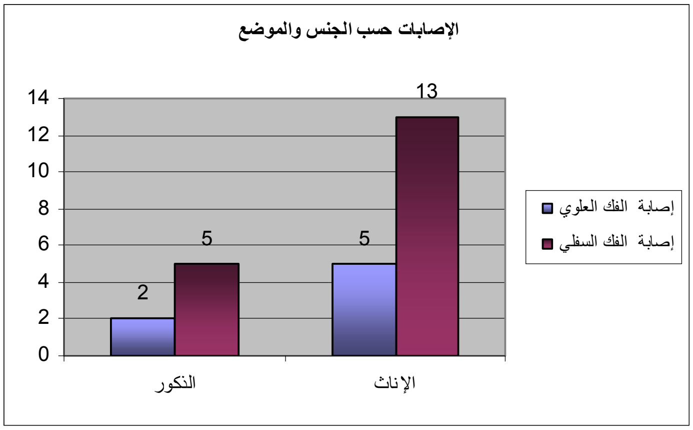


شكل (٢٢) توزع الحالات حسب الجنس.

أما علاقة الجنس مع ظهور الإصابة في الفكين فيمكن عرضها على الشكل التالي:

	الذكور	الإناث	المجموع
إصابة الفك العلوي	2 (8%)	5 (20%)	7 (28%)
إصابة الفك السفلي	5 (20%)	13 (52%)	18 (72%)
المجموع	7 (28%)	18 (72%)	25

جدول رقم (٤) يبين علاقة إصابة الفكين مع الجنس ومكان الإصابة.

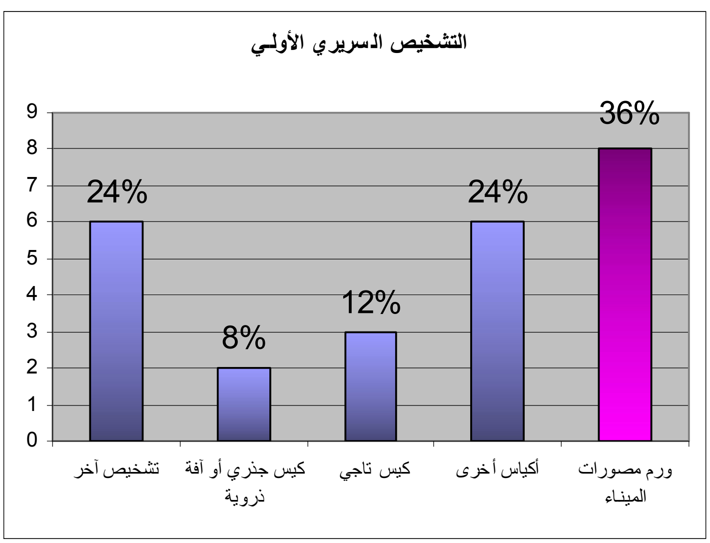


شكل (٢٣) توزع الحالات حسب الجنس ومكان الإصابة.

من الملاحظات السريرية الهامة التي وردت هو عدد العينات التي شخصت سريرياً كورم مصورات الميناء وبلغ ٨ عينات (٣٢%)، و شخصت ٦ عينات كأكياس أخرى (٢٤%)، ثلاثة أكياس تاجية، وكيس جذري واحد. كما كان من ضمن العينات المختارة عينة شخصت كآفة ذروية.

التشخيص السريري	ورم مصورات الميناء	أكياس أخرى	كيس تاجي	كيس جذري أو آفة ذروية	تشخيص آخر
عدد الحالات	8	6	3	2	6
النسبة المؤية	36%	24%	12%	8%	24%

جدول (٥) يبين التشخيص السريري الأولي للحالات.



شكل (٢٤) توزع التشخيص السريري الأولي للحالات.

٣,٢.الدراسة النسيجية بتلوين هيماتوكسلين إيوزين:

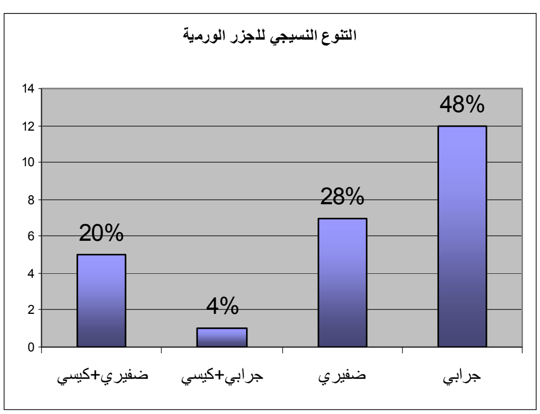
٣,٢,١. الجزر الورمية الظهارية:

بعد فحص المحضرات الملونة بالتلوين النسيجي هيماتوكسلين إيوزين لاحظنا التنوع النسيجي الكبير بين العينات، فقد شوهد النمط الجرابي التقليدي للجزر الورمية التي تتكون فيه الجزر من كتلة مركزية من خلايا متعددة السطوح، أو خلايا نجمية ذات اتصال ضعيف تشبه نسيجاً شبكياً نجمياً، حدث في هذا النسيج في بعض المحضرات انقلاب خلوي، فتم ملاحظة وجود خلايا حرشفية شائكة، وفي بعض المحضرات لوحظ خلايا حبيبية مدورة، كما لوحظ وجود بعض الجزر التي حدث فيها تحلل كيسي، أحيطت هذه الخلايا المركزية بطبقة من الخلايا المكعبة أو الأسطوانية الشبيهة بالبشرة المينائية الداخلية أو سليفة الخلايا المصورة للميناء. كما لوحظ النمط الضفيري الذي تشكل فيه الظهارة الورمية شبكة مرتبطة بطبقة من الخلايا المكعبة أو الأسطوانية الشكل تحصر بينها خلايا شبيهة بخلايا الشبكة النجمية والتي حدث فيها في بعض المحضرات المفحوصة انقلاباً خلوياً شائكاً أو حبيبياً أو تحللاً كيسياً.

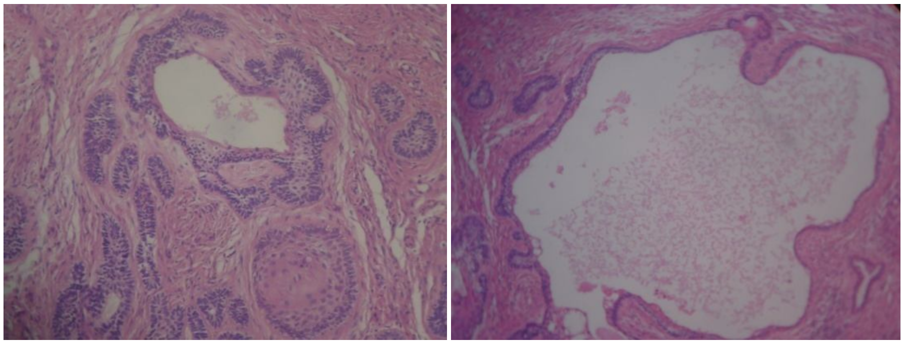
يمكن تلخيص الأنماط النسيجية بالجدول التالي:

النمط النسيجي العام للورم	جرابي	ضفيري	جرابي+كيسي	ضفيري+كيسي
عدد العينات	12	7	1	5
النسبة المئوية	48%	28%	4%	20%

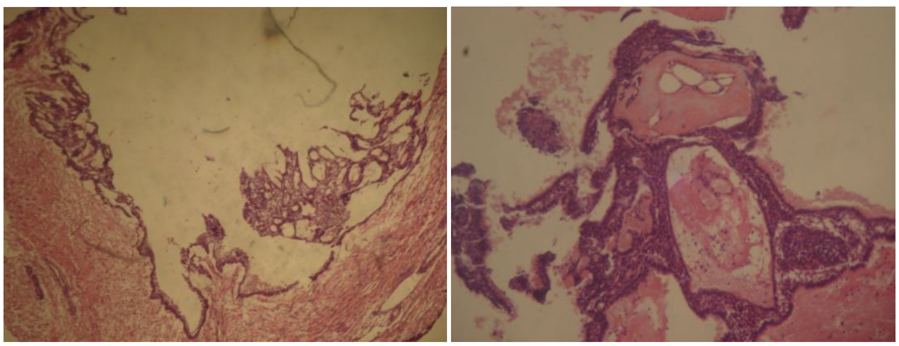
جدول (٦) يبين تنوع النمط النسيجي العام للعينات.



شكل (٢٥) يبين توزع الحالات حسب النمط النسيجي العام.



شكل (٢٦) اليمين: النمط الجرابي التقليدي، نشاهد إحدى الجزر الورمية وقد حدث فيها انقلاباً حرشفياً وأخرى حدث فيها تنكس كيسي. اليسار: نمط كيسي مع جرابي.



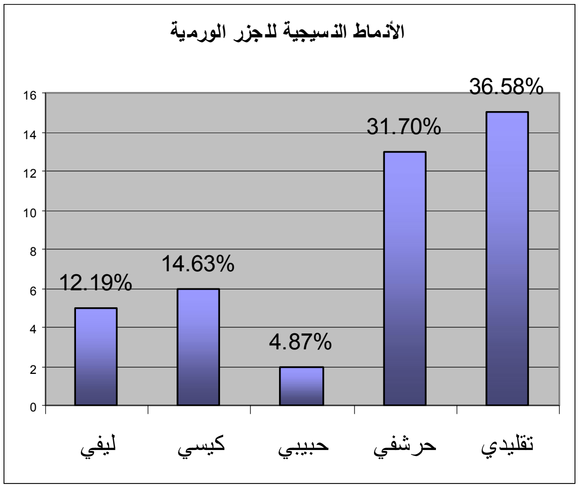
شكل (٢٧) اليمين: نمط ضفيري. اليسار: نمط كيسي ضفيري.

وكما هو معروف فقد تتشارك الأنماط النسيجية لورم مصورات الميناء في العينة الواحدة، حيث من الممكن مشاهدة التنكسات الكيسية ضمن الجزر الورمية سواء أكان النمط جرابي أو ضفيري.

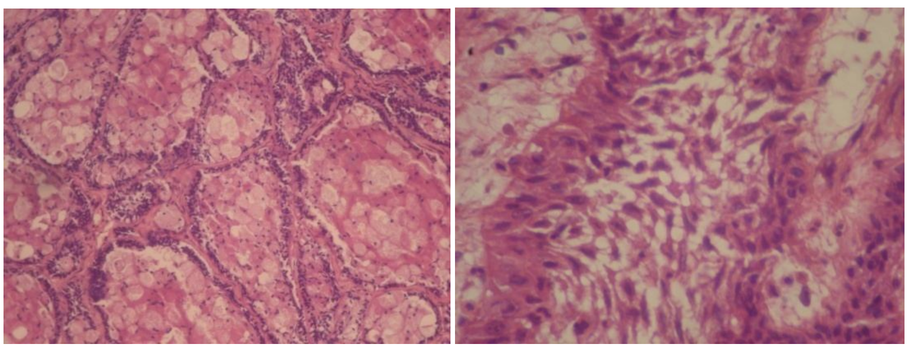
أما بالنسبة لأنواع الجزر الورمية التي يحددها شكل الخلايا المركزية الشبيهة بـ satellite reticulum فقد بدا التنوع كبيراً بين العينات المفحوصة للدراسة، وقد احتوت بعض العينات على أكثر من نوع واحد، ويمكن تلخيص ذلك بالجدول التالي:

أنواع الجزر الورمية	تقليدي	حرشفي	حبيبي	كيسي	ليفي
عدد الحالات	15	13	2	6	5
النسبة المئوية	36.58%	31.7%	4.87%	14.63%	12.19%

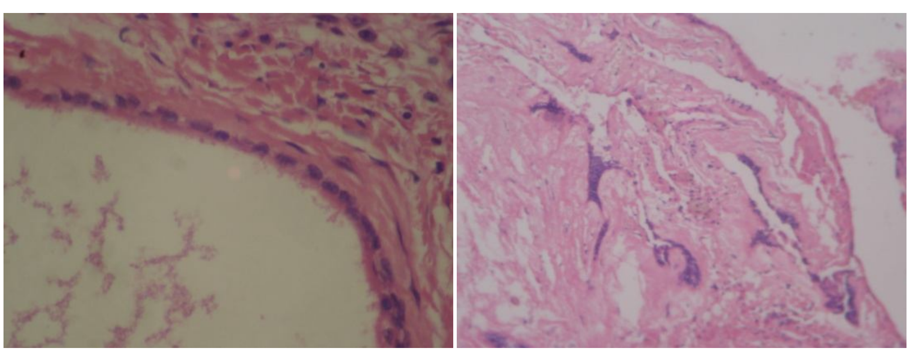
جدول (٧) يبين تنوع النمط النسيجي للجر الورمية.



شكل (٢٨) يبين توزع الحالات حسب الأنماط النسيجية للجزر الورمية.



شكل (٢٩) اليمين: النمط النسيجي التقليدي حيث تكون الخلايا المركزية نجمية الشكل.
اليسار: النمط الحبيبي.



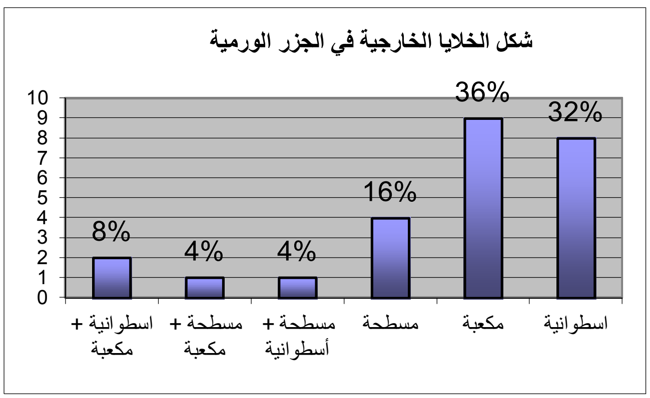
شكل (٣٠) اليمين: النمط النسيجي الليفي. اليسار: النمط الكيسي.

أما باقي الأنواع مثل القاعدية والمغزلية spindle shape فلم تشاهد ضمن عينات البحث.

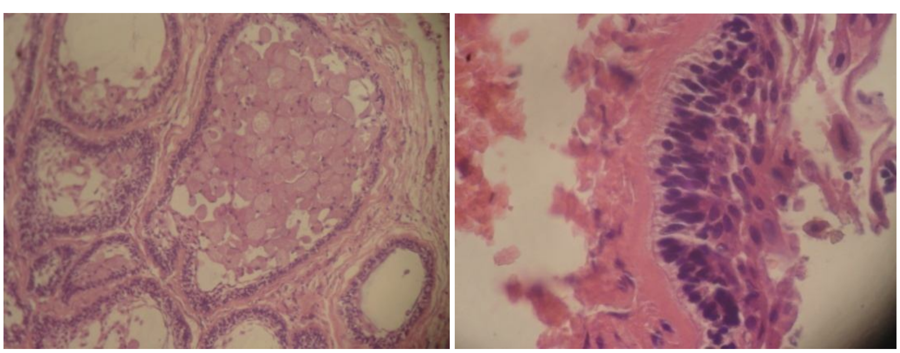
كما درسنا الخلايا المحيطية في المحضرات المفحوصة حيث تم تحديد شكل الخلايا المحيطية أسطوانية كانت أو مكعبة أو مسطحة والتي غالباً ما تترافق مع النمط النسيجي الكيسي، فكان توزيعها في المحضرات المفحوصة كما يلي:

	اسطوانية	مكعبة	مسطحة	مسطحة + أسطوانية	مسطحة + مكعبة	اسطوانية + مكعبة
عدد الحالات	8	9	4	1	1	2
النسبة المؤوية	32%	36%	16%	4%	4%	8%

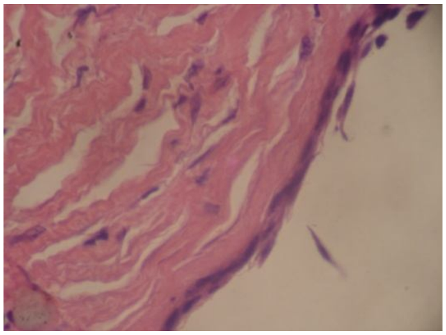
جدول (٨) يبين تنوع شكل الخلايا الخارجية للجزر الورمية.



شكل (٣١) يبين توزع الحالات حسب شكل الخلايا الخارجية للجزر الورمية.



شكل (٣٢) اليمين: خلايا محيطية اسطوانية الشكل ذات استقطاب معكوس للنوى. اليسار: خلايا محيطية مكعبة الشكل.



شكل (٣٣) خلايا ورمية مسطحة الشكل.

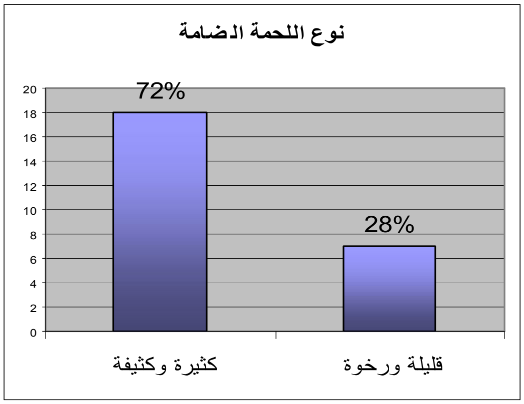
لوحظ بشكل عام تلون نوى الجزر الورمية لورم مصورات الميناء بالهيماتوكسلين بشدة. وقد أخذت الخلايا الورمية المحيطية لهذه الجزر ألواناً أكثر شدة من الخلايا المركزية. كما كان تلون الجزر الورمية أشد من النسج المرافقة الموجودة في المحضرات المفحوصة، سواء كانت لحمة الورم أو النسج الطبيعية الموجودة في الساحات المجهرية.

٣,٢,٢. اللحمة الورمية الضامة:

تميزت اللحمة الضامة في معظم العينات بوجود ألياف غرائية كثيفة وناضجة، بالرغم من وجود بعض العينات التي احتوت على نسيج ضام رخو.

اللحمة الضامة	قليلة ورخوة	كثيرة وكثيفة
عدد الحالات	7	18
النسبة المؤوية	28%	72%

جدول (٩) يبين كثافة اللحمة الضامة في العينات

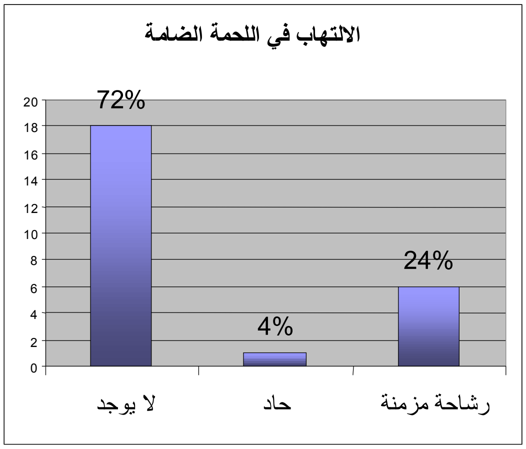


جدول (٣٤) يبين توزع العينات بالنسبة لكثافة اللحمة الضامة.

لوحظ في ٦ عينات وجود رشاحة لمفية في اللحمة الضامة للورم، والتهاب حاد في عينة واحدة وكانت معظم العينات خالية من الإلتهاب. ونلخص ذلك في الجدول التالي:

الإلتهاب في النسيج الضام	رشاحة لمفية	حاد	لايوجد
عدد الحالات	6	1	18
النسبة المؤوية	24%	4%	72%

جدول (١٠) يبين تواجد الإلتهاب بالنسبة للعينات.



شكل (٣٥) يبين توزع العينات بالنسبة للإلتهاب.

٣,٣. الدراسة النسيجية بالملونات المناعية:

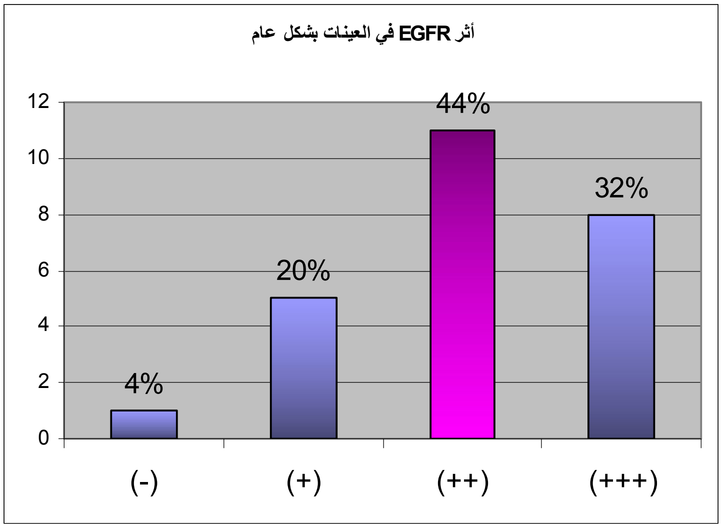
لاحظنا وجود تباين في درجة الإيجابية للملونات المناعية بين الخلايا المحيطية والخلايا المركزية في الجزر الظهارية الورمية، و كانت الخلايا المحيطية دائماً هي التي تسجل الشدة الأكبر بالتلوين نفسه، ولذلك كنا نأخذ قيمة التلوين الأشد عند دراسة العلاقات الإحصائية للملونات المناعية.

٣,٣,١. ملون مستقبل عامل النمو البشري EGFR

درسنا شدة تلون الخلايا الورمية بملون مستقبل عامل النمو البشري EGFR، وكانت النتائج على النحو التالي:

الملون	EGFR			
الشدة	+++	++	+	−
عدد الحالات	8	11	5	1
النسبة المئوية	32%	44%	20%	4%

جدول (١١) يبين شدة أثر الـ EGFR في العينات.

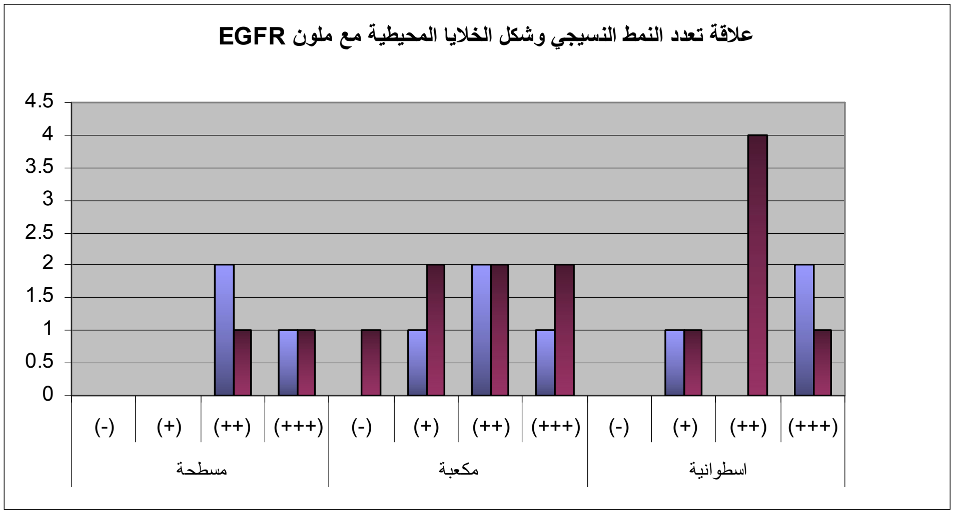


شكل (٣٦) يبين توزع العينات بالنسبة لشدة أثر الـ EGFR .

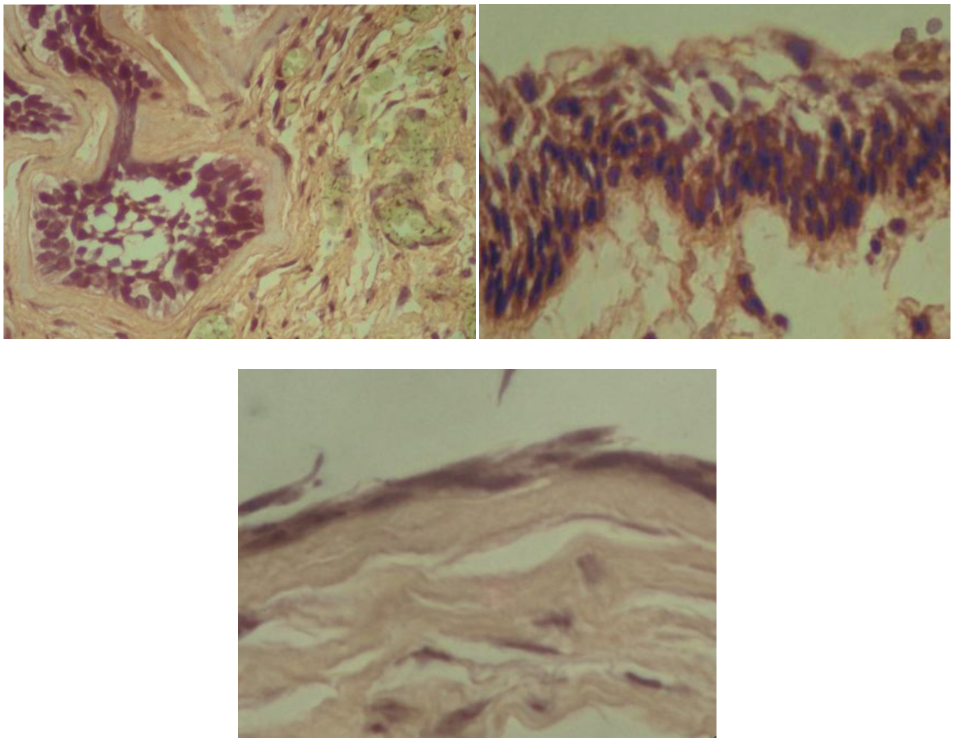
كما درسنا شدة تلوين EGFR في الخلايا المحيطية بالنسبة لشكل الخلايا المحيطية وتعدد النمط النسيجي للورم (متعدد الشكل أو وحيد الشكل) وكانت النتائج كما يلي:

الملون	EGFR											
شكل الخلايا المحيطية	اسطوانية (9)				مكعبة (11)				مسطحة (5)			
شدة الملون	+++	++	+	−	+++	++	+	−	+++	++	+	−
وحيد الشكل	2	0	1	0	1	2	1	0	1	2	0	0
متعدد الأشكال	1	4	1	0	2	2	2	1	1	1	0	0

جدول (١٢) يبين شدة تلوين EGFR في الخلايا المحيطية بالنسبة لشكل الخلايا المحيطية وتعدد النمط النسيجي للورم



شكل (٣٧) يبين علاقة شكل الخلايا المحيطية وتعدد النمط النسيجي للورم مع أثر الـ EGFR.

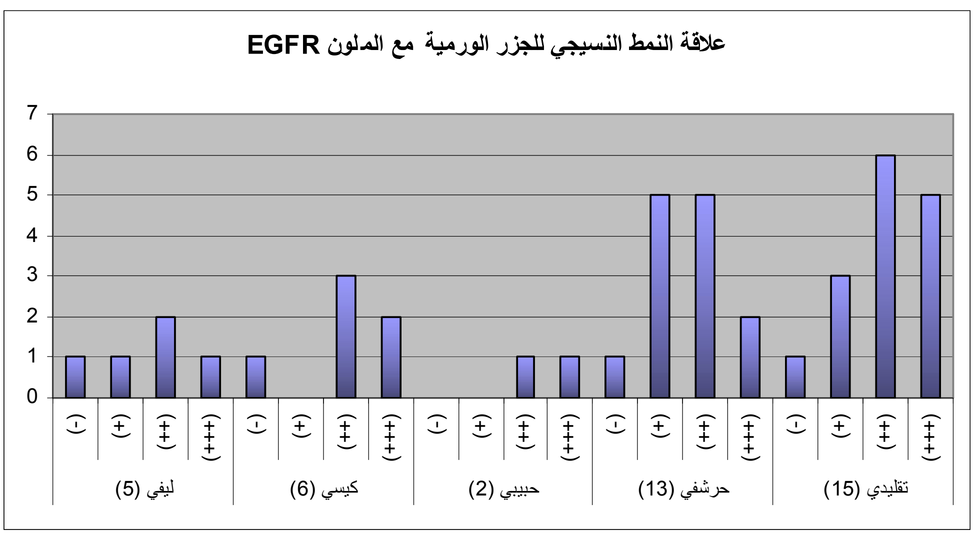


شكل (٣٨) أثر الـ EGFR في الخلايا الورمية لورم مصورات الميناء.

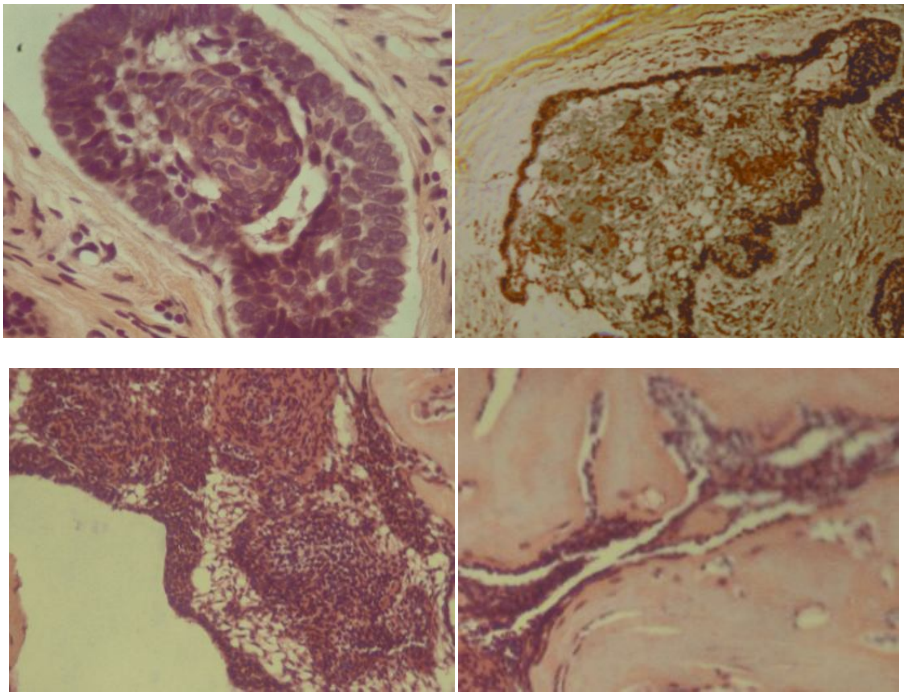
درسنا كذلك الأنماط النسيجية المختلفة للجزر الورمية لورم مصورات الميناء والتي تضمنتها العينات وهي النمط التقليدي والحرشفي والحبيبي والكيسي والليفي بالنسبة لشدة تلون الجزر الورمية بتلوين EGFR،حيث تم احتساب الأثر الأشد بالنسبة للخلايا الورمية وكما ذكر سابقاً كان في الخلايا المحيطية، وكانت النتائج على النحو التالي:

EGFR																				الملون
ليفي (5)				كيسي (6)				حبيبي (2)				حرشفي (13)				تقليدي (15)				نمط الجزر الورمية
-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	شدة الملون
1	1	2	1	1	0	3	2	0	0	1	1	1	5	5	2	1	3	6	5	عدد الحالات

جدول (١٣) يبين أثر الـ EGFR بالنسبة للأنماط النسيجية للجزر الورمية.



شكل (٣٩) يبين شدة أثر الـ EGFR في الأنماط النسيجية المختلفة للجزر الورمية.

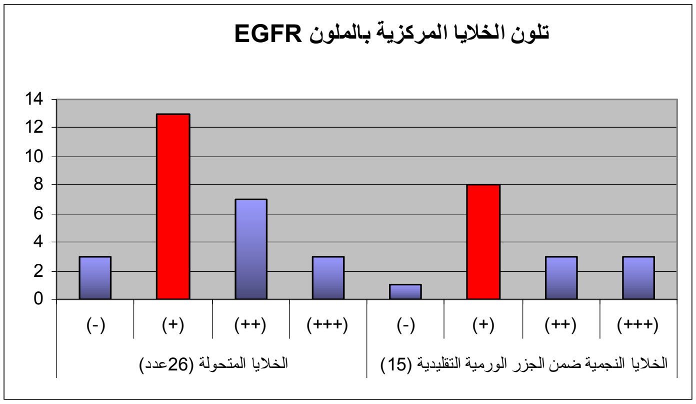


شكل (٤٠) أثر الـ EGFR بمختلف الأنماط النسيجية وبشدة مختلفة.

درسنا كذلك تلون الخلايا المركزية للجزر الورمية بعيداً عن تلون الخلايا المحيطية، وذلك في النمط النسيجي التقليدي ذي الخلايا الشبيهة بالخلايا النجمية الشبكية من جهة، والأنماط النسيجية ذات الخلايا المتحولة إلى الشكل الحرشفي أو الحبيبي أو الليفي أو التنكس الكيسي من جهة أخري. وهنا أخذنا نتائج تلون الخلايا المركزية فقط، وجاءت النتائج كما يلي:

الملون المناعي	EGFR							
نمط الجزر الورمية	الخلايا النجمية ضمن الجزر الورمية التقليدية (15)				الخلايا المركزية المتحولة (26)			
شدة الملون	+++	++	+	−	+++	++	+	−
عدد الحالات	3	3	8	1	3	7	13	3

جدول (١٤) يبين العلاقة بين شكل الخلايا الداخلية وأثر الـ EGFR.

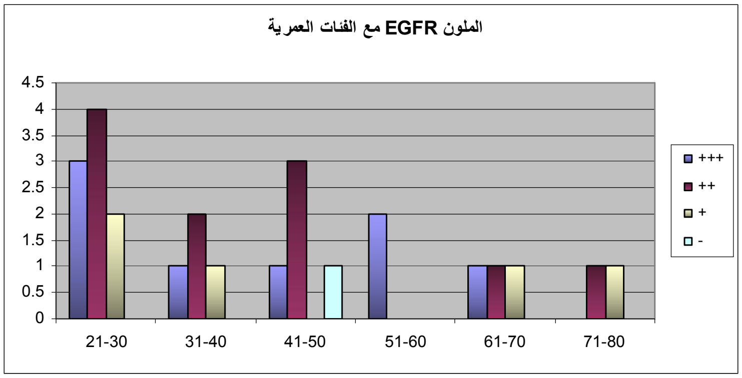


شكل (٤١) يبين العلاقة بين شكل الخلايا الداخلية وأثر الـ EGFR.

وكان لابد أن ندرس أثر الـ EGFR بالنسبة للفئات العمرية، حيث قسمنا الأعمار إلى عقود، وبدأت عيناتنا بالعقد الثالث:

الفئات العمرية	الملون EGFR				المجموع
	+++	++	+	–	
(21-30)	3	4	2	0	9
(31-40)	1	2	1	0	4
(41-50)	1	3	0	1	5
(51-60)	2	0	0	0	2
(61-70)	1	1	1	0	3
(71-80)	0	1	1	0	2
المجموع	8	11	5	1	25

جدول (١٥) يبين أثر الـ EGFR بالنسبة للفئات العمرية.



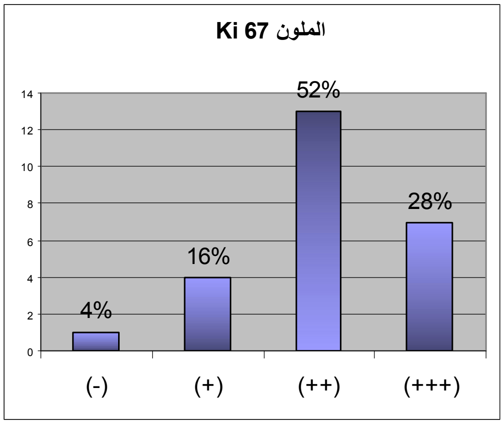
شكل (٤٢) يبين العلاقة بين أثر الـ EGFR و للفئات العمرية.

٣,٣,٢. أثر المشعر الانقسامي Ki 67 :

درسنا شدة تلون الخلايا الورمية باعتبار الخلايا الأشد تلوناً في الجزيرة الورمية الواحدة وهي الخلايا المحيطية بملون Ki 67 ، وكانت النتائج على النحو التالي:

الملون	Ki 67			
الشدة	+++	++	+	−
عدد الحالات	7	13	4	1
النسبة المئوية	28%	52%	16%	4%

جدول (١٦) يبين شدة أثر المشعر الانقسامي في العينات.

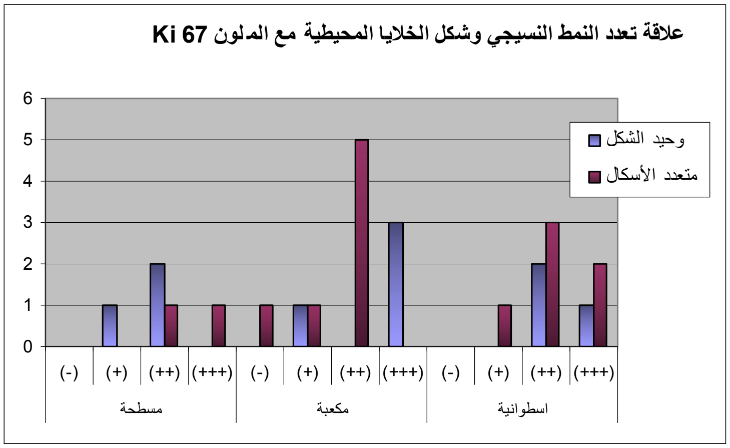


شكل (٤٣) يبين توزع العينات بالنسبة لشدة أثر الـ Ki67 .

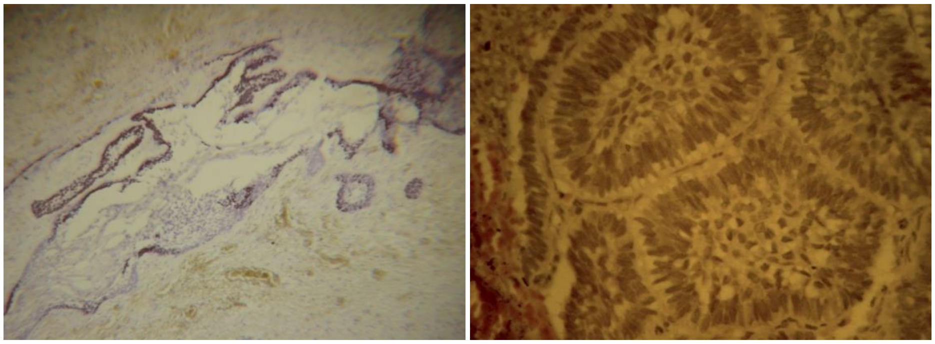
كما درسنا شدة تلوين Ki 67 في الخلايا المحيطية وعلاقته مع كل من شكل الخلايا المحيطية والنمط النسيجي للورم (متعدد الشكل أو وحيد الشكل) وكانت النتائج كما يلي:

الملون	Ki 67											
شكل الخلايا المحيطية	اسطوانية (9)				مكعبة (11)				مسطحة (5)			
شدة الملون	+++	++	+	−	+++	++	+	−	+++	++	+	−
وحيد الشكل	1	2	0	0	3	0	1	0	0	2	1	0
متعدد الأشكال	2	3	1	0	0	5	1	1	1	1	0	0

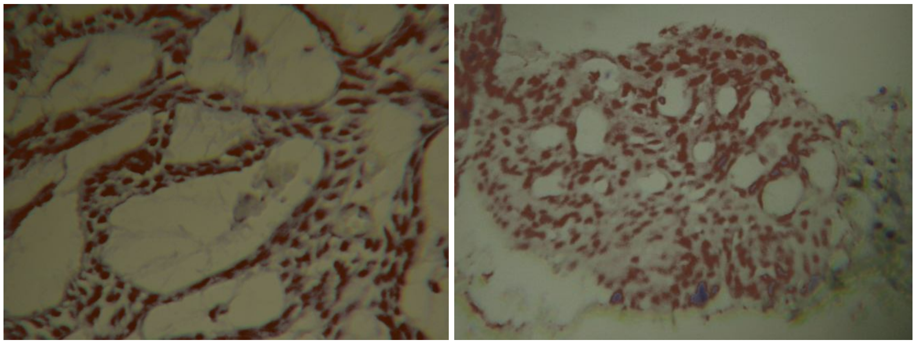
جدول (١٧) يبين شدة تلوين Ki67 في الخلايا المحيطية بالنسبة لشكل الخلايا المحيطية وتعدد النمط النسيجي للورم



شكل (٤٤) يبين علاقة شكل الخلايا المحيطية وتعدد النمط النسيجي للورم مع أثر الـ Ki67.



شكل (٤٥) أثر الـ Ki67 ، اليمين: النمط الجرابي التقليدي مع خلايا محيطية اسطوانية ذات استقطاب عكسي للنوى. اليسار: النمط الكيسي مع تباين في أثر المشعر الانقسامي في الأجزاء المختلفة للساحة المجهرية.

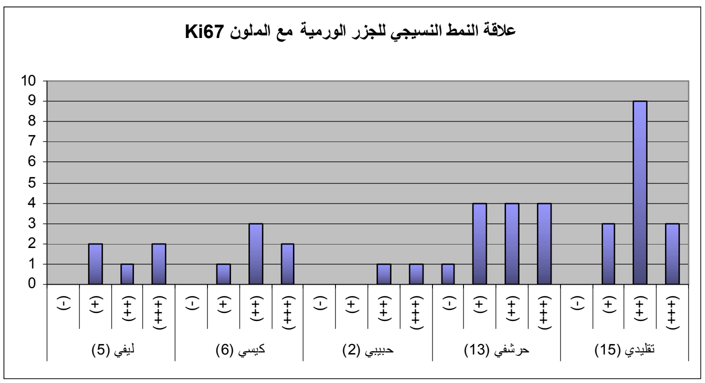


شكل (٤٦) النمط الضفيري ذو الخلايا المحيطية المكعبة.

درسنا كذلك أثر المشعر الانقسامي Ki67 في الأنماط النسيجية المختلفة لورم مصورات الميناء والتي تضمنتها العينة وهي النمط التقليدي والحرشفي والحبيبي والكيسي والليفي، وكانت النتائج على النحو التالي:

الملون	Ki 67																			
نمط الجزر الورمية	تقليدي (15)				حرشفي (13)				حبيبي (2)				كيسي (6)				ليفي (5)			
شدة الملون	+++	++	+	-	+++	++	+	-	+++	++	+	-	+++	++	+	-	+++	++	+	-
عدد الحالات	3	9	3	0	4	4	4	1	1	1	0	0	2	3	1	0	2	1	2	0

جدول (١٨) يبين أثر الـ Ki67 بالنسبة للأنماط النسيجية للجزر الورمية.

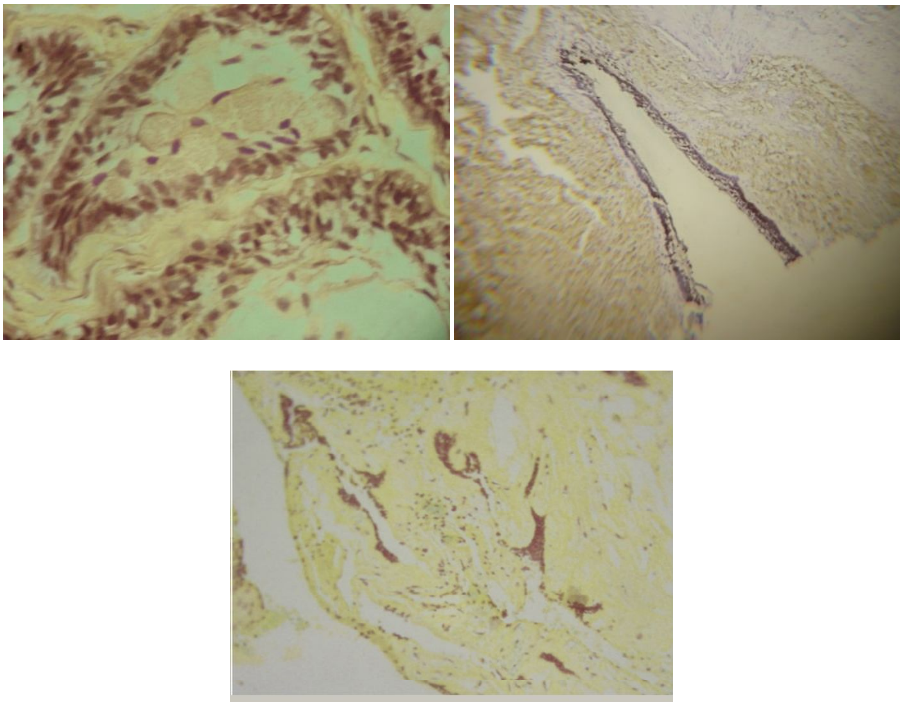


شكل (٤٧) يبين شدة أثر الـ Ki67 في الأنماط النسيجية المختلفة للجزر الورمية.

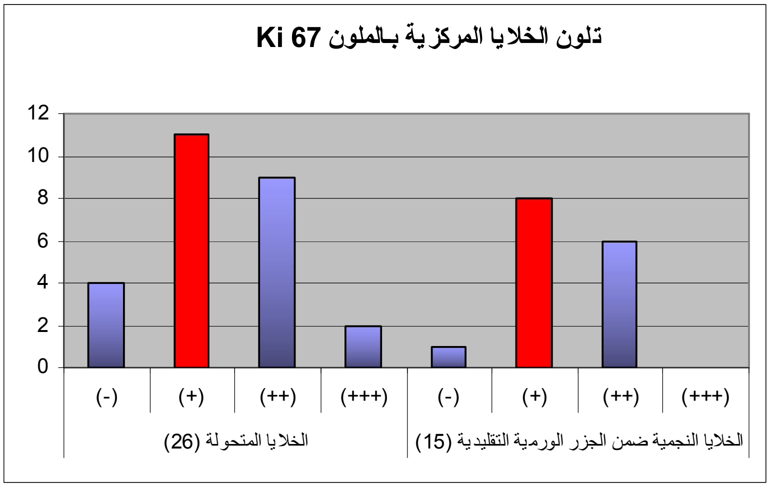
درسنا كذلك تلون الخلايا المركزية للجزر الورمية بالملون Ki 67 بعيداً عن تلون الخلايا المحيطية، وذلك في النمط النسيجي التقليدي من جهة والأنماط النسيجية ذات الخلايا المتحولة من جهة أخرى كما مر سابقاً. وجاء ت النتائج كما يلي:

الملون المناعي	Ki 67							
نمط الجزر الورمية	الخلايا النجمية ضمن الجزر الورمية التقليدية (15)				الخلايا المركزية المتحولة (26)			
شدة الملون	+++	++	+	–	+++	++	+	–
عدد الحالات	0	6	8	1	2	9	11	4

جدول (١٩) يبين العلاقة بين شكل الخلايا الداخلية وأثر الـ Ki67



شكل (٤٨) أثر الـ Ki67 في مختلف الأنماط النسيجية لورم مصورات الميناء.

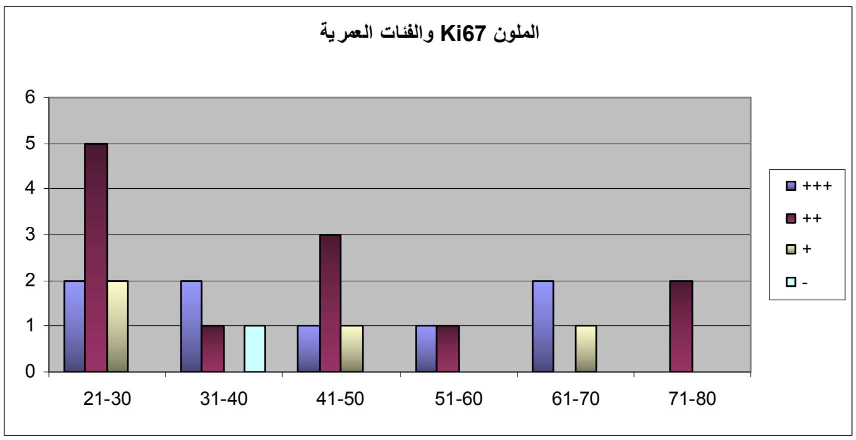


شكل (٤٩) يبين العلاقة بين شكل الخلايا الداخلية وأثر الـ Ki67.

وكان لابد أن ندرس أثر الملون Ki67 بالنسبة للفئات العمرية، وجاءت النتائج على النحو التالي:

الفئات العمرية	الملون Ki67				المجموع
	+++	++	+	−	
(21-30)	2	5	2	0	9
(31-40)	2	1	0	1	4
(41-50)	1	3	1	0	5
(51-60)	1	1	0	0	2
(61-70)	2	0	1	0	3
(71-80)	0	2	0	0	2
المجموع	8	12	4	1	25

جدول (٢٠) يبين العلاقة بين العمر والملون Ki67

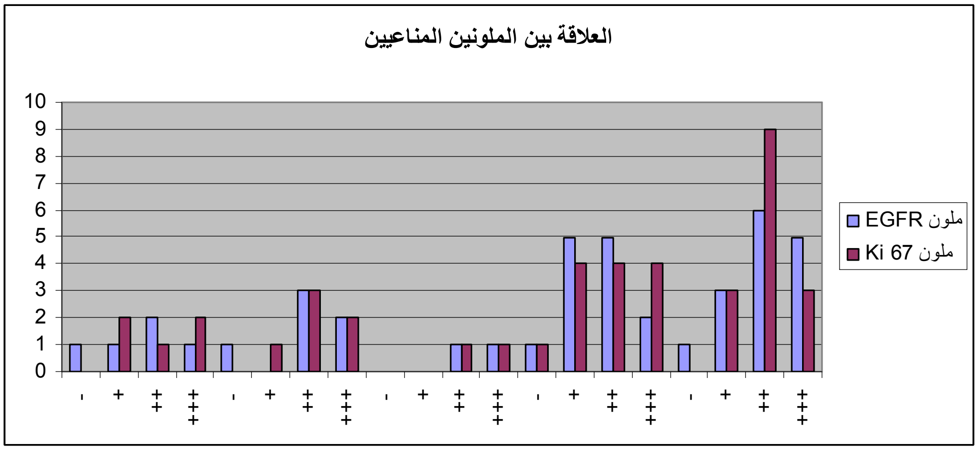


شكل (٥٠) يبين العلاقة بين أثر الـ Ki67 و للفئات العمرية.

ودرسنا كذلك علاقة الملونين المناعيين فيما بينهما بالنسبة للنمط النسيجي للجزر الورمية فكانت النتائج على النحو التالي:

نمط الجزر الورمية	تقليدي (15)				حرشفي (13)				حبيبي (2)				كيسي (6)				ليفي (5)			
شدة الملون	+++	++	+	-	+++	++	+	-	+++	++	+	-	+++	++	+	-	+++	++	+	-
EGFR	5	6	3	1	2	5	5	1	1	1	0	0	2	3	0	1	1	2	1	1
Ki 67	3	9	3	0	4	4	4	1	1	1	0	0	2	3	1	0	2	1	2	0

جدول (٢١) يبين أثر الملونين المناعيين بالنسبة للأنماط النسيجية للجزر الورمية.

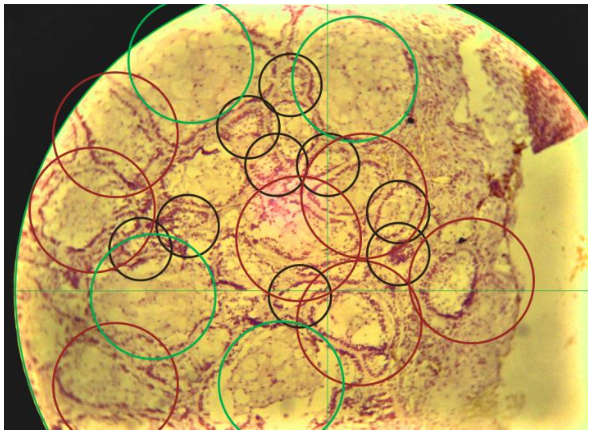


شكل (٥١) يبين العلاقة بين الملونين بالنسبة للأنماط النسيجية للجزر الورمية.

نلاحظ وجود تقارب شديد في نتائج التلوين المناعي للملونين بالنسبة للأنماط النسيجية للجزر الورمية.

ومن أجل دراسة النشاط التكاثري للجزر الورمية لورم مصورات الميناء بهدف تحديد الخطورة السريرية لهذا الورم ووضع تصور مبدئي للنكس، درسنا علاقة المشعر الانقسامي Ki67 مع حجم الجزر الورمية. فقد تم تصوير ٤٧ ساحة مجهرية إيجابية الـ KI67 تحوي جزر ورمية مختلفة الحجوم. وتم تصنيف هذه الجزر حسب مساحة الجزيرة الورمية بالنسبة لمساحة الساحة المجهرية إلى ثلاث فئات:

- احتوت الفئة الأولى على الجزر الورمية التي غطت مساحة أقل من ١٠% من الساحة المجهرية.
- والفئة الثانية ضمن الجزر التي شكلت من ١٠–٢٠ % من الساحة المجهرية.
- أما الجزر الأكبر من الـ ٢٠% فقد صنفت في الفئة الثالثة.

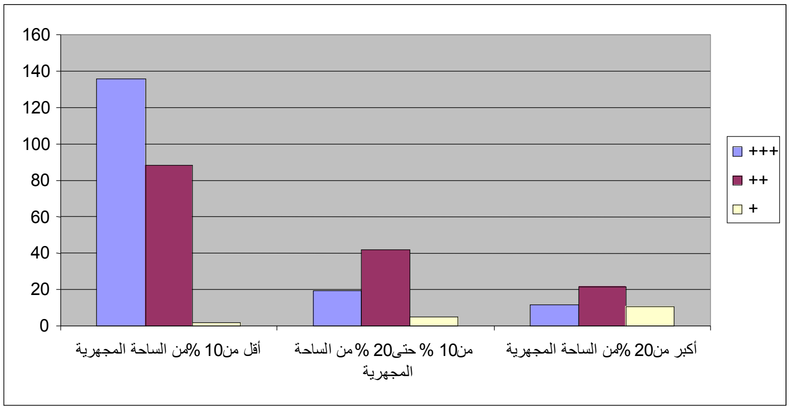


شكل (٥٢) ساحة مجهرية لورم مصورات الميناء، تم تصنيف الجزر الورمية حسب حجمها بالنسبة لحجم الساحة المجهرية.

تم الاستعانة بالحاسب لتحديد مساحات الجزر الورمية. ثم وضعت النتائج في الجدول التالي:

	Ki 67		
حجم الجزر الورمية	+++	++	+
أقل من ١٠ % من الساحة المجهرية	136	88	2
من ١٠% حتى ٢٠ % من الساحة المجهرية	19	42	5
أكبر من ٢٠ % من الساحة المجهرية	12	22	11

جدول (٢٢): يبين توزع حجوم الجزر الورمية في ثلاث فئات، وثلاث درجات إيجابية التلون بالـ Ki67.



شكل (٥٣) يبين توزع حجوم الجزر الورمية في ثلاث فئات، وثلاث درجات إيجابية التلون بالـ Ki67.

٣,٤. الاختبارات الإحصائية:

أخضعنا بعض النظريات المتعلقة بالملونات المناعية للاختبارات الإحصائية وذلك بغية الكشف عن وجود علاقات بين الملونات المناعية المستخدمة في بحثنا والعناصر المختلفة المدروسة. وقد استخدمنا برنامج الحاسوب SSPS Statistics 17.0 في دراسة العلاقت الإحصائية.

٣,٤,١. علاقة شكل الخلايا المحيطية وتعدد النمط النسيجي للجزر الورمية مع الملونات المناعية:

a. ملون EGFR

اختبرنا هذه العلاقات (جدول ١٢) باختبار سبيرمان فجاءت النتائج على النحو التالي:

معاملات الإرتباط

			ملون(EGFR)	تعدد النمط النسيجي للجزر الورمية	شكل الخلايا الورمية المحيطية
اختبار سبيرمان	ملون(EGFR)	معامل الإرتباط	1.000	-.145	.068
		القيمة الاحتمالية	.	.489	.746
		N	25	25	25

جدول (٢٣) اختبار سبيرمان، في كل العلاقات المتبادلة P>0.05.

- في العلاقة بين شكل الخلايا الورمية المحيطية وملون EGFR نجد القيمة الاحتمالية (P>0.05) وهذا يدل على عدم وجود علاقة بين شكل الخلايا الورمية ومستقبل عامل النمو البشري EGFR.
- في العلاقة بين تعدد النمط النسيجي للجزر الورمية وملون EGFR نجد القيمة الاحتمالية (P>0.05) وهذا يدل على عدم وجود علاقة بين تعدد النمط النسجي للجزر الورمية ومستقبل عامل النمو البشري EGFR .
- في العلاقة بين تعدد النمط النسجي للجزر الورمية و شكل الخلايا الورمية المحيطية (وهي علاقة نسيجية) نجد القيمة الاحتمالية (P>0.05) وهذا يدل على عدم وجود علاقة بين تعدد النمط النسجي للجزر الورمية و شكل الخلايا الورمية المحيطية .

b. ملون Ki67

اختبرنا هذه العلاقات (جدول ١٧) باختبار سبيرمان فجاءت النتائج على النحو التالي:

معاملات الإرتباط

			الملون(KI67)	تعدد النمط النسيجي للجزر الورمية	شكل الخلايا الورمية المحيطية
اختبار سبيرمان	الملون(KI67)	معامل الإرتباط	1.000	-.161	-.139
		القيمة الاحتمالية	.	.442	.508
		N	25	25	25

جدول (٢٤) اختبار سبيرمان، في كل العلاقات المتبادلة P>0.05.

- في العلاقة بين شكل الخلايا الورمية المحيطية وملون Ki67 نجد القيمة الاحتمالية (P>0.05) وهذا يدل على عدم وجود علاقة بين شكل الخلايا الورمية المحيطية والمشعر الانقسامي Ki67.
- في العلاقة بين تعدد النمط النسيجي للجزر الورمية و ملون Ki67 نجد القيمة الاحتمالية (P>0.05) وهذا يدل على عدم وجود علاقة بين تعدد النمط النسيجي للجزر الورمية والمشعر الانقسامي Ki67.

٣,٤,٢. علاقة نمط الجزر الورمية مع الملونات المناعية

a. ملون EGFR

باعتبار أن القيمة المرضية لأثر الـ EGFR هي التلون المتوسط والشديد، اختبرنا علاقة نمط الجزر الورمية مع الملون EGFR بعد احتساب عدد العينات ذات الأثر المرضي باختبار كاي مربع.

الملون EGFR * نمط الجزر الورمية

		الملون EGFR			المجموع
		-	+	++ و+++	
نمط الجزر الورمية	تقليدي	1	3	11	15
	حرشفي	1	5	7	13
	حبيبي			2	2
	كيسي	1		5	6
	ليفي	1	1	3	5
	المجموع	4	9	28	41

جدول (٢٥) أثر الـ EGFR بالنسبة للنمط النسيجي للجزر الورمية باعتبار الأثر الإيجابية الشديدة والمتوسطة.

	الملون EGFR
Chi-Square	23.463
df	2
القيمة الاحتمالية	.000

جدول (٢٦) اختبار كاي مربع، P<0.01

نجد أن القيمة الاحتمالية P<0.01 أي أن هناك دلالة إحصائية، وهذا يدل على وجود علاقة وثيقة بين أثر الملون EGFR والأنماط النسيجية المختلفة للجزر الورمية.

وبإجراء الاختبار على كل نوع من أنواع الجزر الورمية على حدى، وجدنا أنه في النمط الجرابي التقليدي كان P<0.05 ، أي أنه يوجد دلالة إحصائية، وهذا يدل على وجود علاقة قوية بين أثر الـ EGFR المرضي و النمط الجرابي التقليدي .

اختبار للنمط التقليدي

	الملون EGFR
Chi-Square	11.200
df	2
القيمة الاحتمالية	.004

جدول (٢٧) اختبار كاي مربع، P<0.01

أما باقي الأنواع فكانت القيمة الاحتمالية P>0.05 ، أي أنه ليس هناك دلالة إحصائية ، والسبب هو قلة عدد العينة المفحوصة في حال أخضع كل نمط على حدى.

اختبار للنمط الحرشفي

	الملون EGFR
Chi-Square	4.308
df	2
القيمة الاحتمالية	.116

اختبار للنمط الكيسي

	الملون EGFR
Chi-Square	2.667
df	1
القيمة الاحتمالية	.102

اختبار للنمط الليفي

	الملون EGFR
Chi-Square	1.600
df	2
القيمة الاحتمالية	.449

جدول (٢٨) اختبار كاي مربع، P>0.01

b. ملون Ki67

كذلك عند اختبار علاقة نمط الجزر الورمية مع أثر الـ Ki67 باستخدام اختبار كاي مربع.

الملون Ki67 * نمط الجزر الورمية

		الملون Ki67			
		-	+	++ و +++	المجموع
نمط الجزر الورمية	تقليدي		3	12	15
	حرشفي	1	4	8	13
	حبيبي			3	2
	كيسي		1	5	6
	ليفي		2	3	5
المجموع		1	10	30	41

جدول (٢٩) أثر الـ EGFR بالنسبة للنمط النسيجي للجزر الورمية باعتبار الأثر المرضي هو الأثر الشديد والمتوسط.

اختبار الملون ki67

	الملون Ki67
Chi-Square	32.244
df	2
القيمة الاحتمالية	.000

جدول (٣٠) اختبار كاي مربع، P<0.01

وجدنا أن القيمة الاحتمالية P<0.01 ، أي أن هناك دلالة إحصائية، وأن العلاقة وثيقة بين الجزر الورمية على اختلاف أنماطها وبين المشعر الإنقسامي.

وبإجراء الاختبار على كل نوع من أنواع الجزر الورمية على حدى، وجدنا أن في النمط التقليدي كان P<0.05 ، أي أنه يوجد دلالة إحصائية، وهذا يدل على وجود علاقة قوية بين المشعر الإنقسامي و النمط الجرابي التقليدي .

ووجدنا باختبار النمط الحرشفي أنه في حال كانت درجة الثقة ٩٠% فإن P<0.1 ، وأن هناك علاقة أقل قوة بين المشعر الانقسامي والنمط الحرشفي.

اختبار للنمط الحرشفي

	الملون Ki67
Chi-Square	5.692
df	2
القيمة الاحتمالية	.058

جدول (٣١) اختبار كاي مربع، P<0.1

أما باقي الأنواع فكانت القيمة الاحتمالية P>0.05 ، أي أنه ليس هناك دلالة إحصائية، ولا يوجد علاقة بين المشعر الانقسامي مع باقي أنواع ورم مصورات الميناء.

اختبار للنمط الكيسي

	الملون Ki67
Chi-Square	2.667
df	1
القيمة الاحتمالية	.102

اختبار للنمط الليفي

	الملون Ki67
Chi-Square	.200
df	1
القيمة الاحتمالية	.655

جدول (٣٢) اختبار كاي مربع، P>0.05

٣,٤,٣. علاقة شكل الخلايا المركزية مع الملونات المناعية

ميزنا في دراسة هذه العلاقة بين الخلايا الداخلية للجزر الورمية ذات الشكل النجمي والتي تتواجد في النمط الجرابي التقليدية والخلايا الداخلية تبدل شكلها وتواجدت في الأنواع الأخرى. باعتبار الأثر الشديد والمتوسط كالتالي:

a. ملون EGFR

الملون EGFR * شكل الخلايا الداخلية

		الملون EGFR			
		-	+	++ و +++	المجموع
نمط الجزر الورمية	الخلاياالنجمية	1	8	6	15
	الخلايا الداخلية المنقلبة شكلها	3	13	10	26
	المجموع	4	21	16	41

جدول (٣٣) يبين أثر الـ EGFR بالنسبة للخلايا المركزية.

b. ملون Ki67

الملون Ki67 * شكل الخلايا الداخلية

		الملون EGFR			
		-	+	++ و +++	المجموع
نمط الجزر الورمية	الخلاياالنجمية	1	8	6	15
	الخلايا الداخلية المنقلبة شكلها	3	13	10	26
	المجموع	4	21	16	41

جدول (٣٤) يبين أثر الـ Ki67 بالنسبة للخلايا المركزية.

بإجراء اختبار كاي مربع على نوعي الخلايا وعلاقتيهما بالملونين المناعيين:

اختبار للخلايا النجمية والخلايا المتحولة

	الملون Ki67	الملون EGFR
Chi-Square	8.390	11.171
df	2	2
القيمة الاحتمالية	.015	.004

جدول (٣٥) اختبار كاي مربع، $P<0.05$

وجدنا أن القيمة الاحتمالية $P<0.05$ لكل ملون على حده ، وأن هناك دلالة إحصائية، أي أن هنا علاقة وثيقة بين المشعرين المناعيين وشكل الخلايا المركزية على اختلاف أنواعها.

وباختبار شكل الخلايا النجمية فقط مع الملونين المناعيين باختبار كاي مربع :

اختبار الخلايا النجمية

	الملون Ki67	الملون EGFR
Chi-Square	5.200	5.200
df	2	2
القيمة الاحتمالية	.074	.074

جدول (٣٦) اختبار كاي مربع، P<0.1

وجدنا أن القيمة الاحتمالية P<0.1 باعتبار درجة الثقة ٩٠% ، يوجد دلالة إحصائية، أي هنا علاقة بين شكل الخلايا النجمية و المشعرات المناعية EGFR و Ki67 بدرجة ثقة منخفضة.

وباختبار الخلايا الداخلية المتحولة فقط مع المشعرين المناعيين باختبار كاي مربع :

اختبار الخلايا المتحولة

	الملون Ki67	الملون EGFR
Chi-Square	3.769	6.077
df	2	2
القيمة الاحتمالية	.152	.048

جدول (٣٧) اختبار كاي مربع، P<0.05 بالسبة لل EGFR ، و P>0.05 بالنسبة لل Ki67.

وجدنا أن القيمة الاحيمالية P<0.05 في اختبار ملون الـ EGFR مع شكل الخلايا المنقلبة، وأن هناك دلالة إحصائية، أي أن مستقبل عامل النمو البشري يشارك بشكل كبير في السلوك الحيوي للخلايا المتحولة، رغم أنه لا يوجد علاقة بين هذه الخلايا و المشعر الإنقسامي، حيث في اختبار المشعر الانقسامي كانت القيمة الاحتمالية P>0.05 ، وليس هناك دلالة إحصائية.

٣,٤,٤. علاقة العمر مع الملونات المناعية

a. ملون EGFR

اختبرنا هذه العلاقة (جدول ١٥) باختبار سبيرمان فجاءت النتائج على النحو التالي:

اختبار سبيرمان

			EGFR	العمر
Spearman's rho	EGFR	معامل الارتباط	1.000	-.273-
		القيمة الاحتمالية	.	.084
		N	41	41

جدول (٣٨) اختبار سبيرمان، P>0.05

- في العلاقة بين الفئات العمرية وملون EGFR نجد القيمة الاحتمالية (P<0.1) ، بدرجة ثقة منخفضة (٩٠ %)، أي أن هناك علاقة بين العمر ومستقبل عامل النمو البشري EGFR، وهذه العلاقة سلبية حيث معامل الارتباط سالب (-٠,٢٧٣).

للتأكد من نتيجة الاختبار السابق أجرينا اختبار بيرسون كاي سكوير على هذه العلاقة .

اختبار بيرسون

		العمر
EGFR	Pearson Correlation	-.276-
	القيمة الاحتمالية	.081
	N	41

جدول (٣٩) اختبار كاي مربع، P>0.05

كذلك وجدنا أن القيمة الاحتمالية (P<0.1) وحصلنا على نفس النتيجة.

b. ملون Ki67

اختبرنا هذه العلاقة (جدول ٢٠) باختبار سبيرمان فجاءت النتائج على النحو التالي:

اختبار سبيرمان

			العمر
Spearman's rho	Ki67	Correlation Coefficient	-.082-
		القيمة الاحتمالية	.610
		N	41

جدول (٣٤) اختبار سبيرمان، P>0.05

- في العلاقة بين الفئات العمرية و ملون Ki67 نجد القيمة الاحتمالية (P>0.05)، وليس هناك دلالة إحصائية، وهذا يدل على عدم وجود علاقة بين الفئات العمرية والمشعر الانقسامي Ki67.

للتأكد من نتيجة الاختبار السابق أجرينا اختبار بيرسون كاي مربع على هذه العلاقة .

اختبار بيرسون

		العمر
Ki67	Pearson Correlation	-.025-
	القيمة الاحتمالية	.878
	N	41

جدول (٤١) اختبار كاي مربع، P>0.05

كذلك وجدنا أن القيمة الاحتمالية (P>0.05) وأكدنا عدم وجود علاقة.

٣,٤,٥. العلاقة بين الملون EGFR والملون Ki 67 بالنسبة لنوع الجزر الورمية

- في العلاقة بين درجة إيجابية الكاشف EGFRو الكاشفKi 67 بالنسبة لنوع الجزر الورمية، اختبرنا هذه العلاقة باختبار سبيرمان

معاملات الإرتباط

			الملون EGFR	الملون Ki67
اختبار سبيرمان	الملون EGFR	معامل الإرتباط	1.000	.861**
		القيمة الإحتمالية	.	.000
		N	41	41
	الملون Ki67	معامل الإرتباط	. 861**	1.000
		القيمة الإحتمالية	.000	.
		N	41	41

جدول (٤٢) اختبار سبيرمان لعلاقة حجم الجزر مع الـ EGFR.

نجد أن (P<0.01) مع ظهور نجمتين في جدول الاختبار عند معامل الارتباط سبيرمان والذي يدل على وجود دلالة إحصائية عند مستوى ثقة ٩٩ % ، و أن هناك علاقة وثيقة بين الكاشفين المناعيين EGFR و Ki67 بالنسبة لنوع الجزر الورمية.

٣,٤,٦. علاقة حجم الجزر الورمية مع المشعر الإنقسامي:

أجرينا اختبار بيرسون كاي سكوير على هذه العلاقة (جدول ٢٢):

علاقة حجم الجزر مع شدة الـKi67

		أثر Ki67
حجم الجزر	اختبار بيرسون	-.164-**
	القيمة الاحتمالية	.001
	N	423

جدول (٤٣) اختبار بيرسون لعلاقة حجم الجزر مع الـ Ki67 .

وجدنا أن القيمة الاحتمالية P<0.01 ، ومعامل الإرتباط سلبي (-١٦٤)، أي أن هناك علاقة وثيقة بين حجم الجزر الورمية وكاشف الـ Ki67 ، وهذه العلاقة سلبية، أي أنه كلما صغر حجم الجزر كلما زاد نشاطها التكاثري.

كما أجرينا اختبار سبيرمان للتأكيد على النتيجة السابقة، فكانت النتائج متطابقة حيث القيمة الاحتمالية P<0.01 ومعامل الارتباط سلبي (-١٣٥).

علاقة حجم الجزر مع شدة الـKi67

			أثر Ki67
اختبار سبيرمان	حجم الجزر	معامل الارتباط	-.135-**
		القيمة الاحتمالية	.005
		N	423

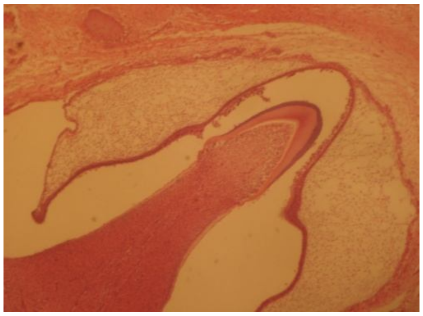
جدول (٤٤) اختبار سبيرمان لعلاقة حجم الجزر مع الـ Ki67 .

٣,٥. الدراسة النسيجية للبراعم السنية:

درسنا نسيجياً ٥ ابرعماً أخذت من جنين كان موضوعاً في براد مشفى دار التوليد الجامعي، وكان قد ولد قبل ١٧ يوم. بعد استئصال منطقة الفكين الحاوية على البراعم السنية (وقام بذلك مشكوراً الدكتور ممدوح محارب المدرس في قسم النسج والتشريح المرضي) تم تقطيع العينات على عدة مستويات وذلك للوصول إلى أكبر عدد من البراعم السنية.

٣,٥,١. المشاهدات النسيجية بمحضرات الهيماتوكسلين إيوزين:

استطعنا بهذا العدد الكبير من البراعم السنية أن نشاهد كل الموجودات النسيجية المذكور ة في الأدب الطبي وهي:



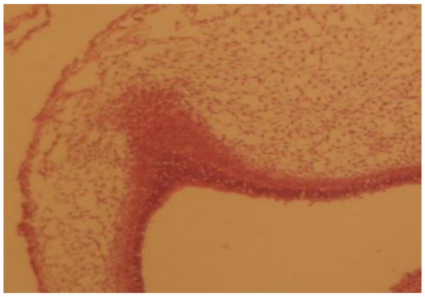
١. المراحل المختلفة للبراعم السنية.

٢. عضو الميناء.

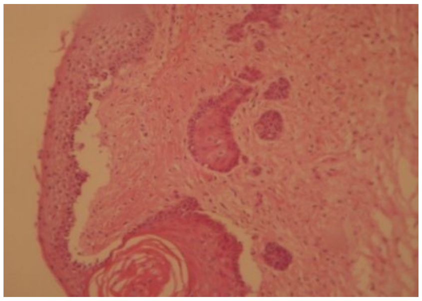
٣. الحليمة السنية.

٤. الجراب السني.

٥. الصفيحة السني.



شكل (٥٤) الأول: تظهر الأجزاء الثلاثة للبرعم السني. الثاني:يشاهد الطبقات المختلفة المشكلة لعضو الميناء. الثالث: الصفيحة السنية وقد تحللت في بعض أجزائها وتركت جزراً ظهارية.



ملاحظة: الدراسة بالكواشف المناعية للبراعم السنية كانت غير ناجحة وذلك بسبب التأخر في وضع الجنين في الفورمول.

٤. المناقشة:

٤,١. العمر والجنس:

شملت الدراسة ٢٥ عينة من ورم مصورات الميناء بمختلف أنواعها السريرية والنسيجية. تراوحت أعمار المرضى بين ٢١ و٨٠ سنة، وبتحديد الفئات العمرية نجد أن عدد المرضى الأكبر (٩مرضى) كان في العقد الثالث وبنسبة ٣٩% ، و كان عدد المرضى في العقد الرابع ٤ مرضى بنسبة ١٦% ، وكذلك في العقد الخامس، وكان عدد المرضى في العقدين السادس والسابع في كل منهما ٣ مرضى بنسبة ١٢% وفي العقد السابع كان عدد المرضى ٢ بنسبة ٨% .

تركز عدد المرضى بشكل كبير في الأعمار ما دون الخمسين سنة بنسبة ٦٨% ، بينما كان عدد المصابين بعد عمر ٥٠ سنة بنسبة ٣٢%.

كان المتوسط الحسابي لأعمار المرضى ٤٣,٢ سنة وهي نتيجة طبيعية بسبب تركز العدد الأكبر من المرضى بعمر قبل ٥٠ سنة، أما بالنسبة للجنس فقد احتوت عينة المرضى على ٧ مصابين ذكور بنسبة ٢٨% و ١٨ مصابة أنثى بنسبة ٧٢% . وكانت نسبة الذكور إلى الإناث ١ : ٢,٦ . وكان متوسط عمر الذكور المصابين ٤٩,٤١ سنة.

أجرى Reichart و Philipsen [١٠٣] دراستهم الإحصائية على عينة حجمها (٦٥٠) حالة . فوجد أن معدل العمر عند التشخيص كان ٣٧,٤ سنة، علماً أن المرضى تراوح أعمارهم بين ٤-٦٢ سنة ، وكان معدل عمر الذكور المصابين ٣٩,٢ سنة، بوجود فارق هام ذي دلالة ($p<0.05$) عن معدل عمر الإناث ٣٥,٢ سنة. أما Gardner [٣٥] فقد وجد أن معدل عمر الأشخاص المصابين بورم مصورات الميناء المحيطي هو ٥١ سنة وقد اتفق معه Reichart و Philipsen [١٠٣].

٤,٢. الموقع (التوضع):

وجدنا أن عدد المصابين في الفك العلوي ٧ مرضى وبنسبة ٢٨% ، أما الفك السفلي فكانت الإصابة فيه عند عدد أكبر من المرضى ١٨ مصاباً بنسبة ٧٢%. ونسبة الفك العلوي إلى الفك السفلي ١ : ٢,٦ . وقد وافق ذلك دراسة Reichart ومساعدوه [١٠٣] حيث كانت

نسبة إصابة الفك العلوي إلى الفك السفلي (٢,٢:١) في دراسة تقارير الحالات لـ ١٨٥ إصابة في الفك العلوي و ٤٠٤ إصابات في الفك السفلي. حتى عند دراسته لورم مصورات الميناء المحيطي والتي شملت ١٣٥ حالة ، سجل ٩٧ حالة إصابة (٧١,٩%) في الفك السفلي ، و٣٨ حالة (٢٨,١%) في الفك العلوي [١٠٤] .

ولذلك نكون قد وافقنا Reichart و Philipsen ، و دراسة Jing [٥٠] التي كانت نسبة الإصابة في الفك العلوي بالنسبة للفك السفلي ٤:١.

٤,٣. الدراسة النسيجية بتلوين الهيماتوكسيلين والإيوزين:

شاهدنا تنوعاً في الأنماط النسيجية لورم مصورات الميناء. فقط احتوت العينة على ١٢ ورماً من النمط الجرابي (٤٨ %) و٧ من النمط الضفيري (٢٨ %) ،كما شاهدنا حالة واحدة اشترك فيها النمط الجرابي مع النمط الكيسي (٤%) و٥ حالات للنمط الضفيري بالاشتراك مع النمط الكيسي (٢٠%).

أما بالنسبة لأنواع الجزر الورمية التي يحددها شكل الخلايا المركزية فقد كان هناك تنوعاً كبيراً بين العينات المفحوصة وقد احتوت بعض العينات على أكثر من نوع واحد . فقد شاهدنا النموذج الجرابي التقليديو الذي تكون فيه الخلايا المركزية للجزر الورمية لورم مصورات الميناء ذات شكل نجمي مشابه للخلايا النجمية الشبكية لعضو الميناء في ١٥عينة (٣٧,٢%)، وشوهدت جزر ذات انقلاب حرشفي في ١٣عينة (٣٠,٢%)، كما لوحظ النموذج الحبيبي في عينتين (٤,٦%)، أما التحول الكيسي للجزر الورمية أو ظهارة الكيسي التي تتشكل من خلال ورم مصورات الميناء الكيسي فقد شوهد في ٦ عينات (١٣,٩%). وشوهدت ساحات تحتوي على النموذج الليفي في ٥ عينات (١٣,٩%).

وجد Reichart ومساعدوه [١٠٣] في دراسة ٣٩٧ حالة أن النمط الجرابي يمثل ٣٢,٥ % من الأورام والنمط الضفيري يمثل ٢٨% . أما Hartman [٤٣] فقد ذكر أن النمط الحبيبي يشكل ٥% من أورام مصورات الميناء. وبذلك نكون قد وافقنا هذين الباحثين في النسب التي توصلنا إليها.

درسنا الخلايا المحيطية للجزر الورمية لورم مصورات الميناء حيث وجدنا في المحضرات المفحوصة أن عدد العينات التي تحوي خلايا محيطية اسطوانية الشكل كان ٨ عينات بنسبة ٣٢%، وعدد العينات التي تحوي خلايا محيطية مكعبة الشكل كان ٩ عينات بنسبة (٣٦ %) ،

وكذلك شاهدنا ٤ عينات تحوي على خلايا محيطية مسطحة بنسبة ١٦% ، وقد اجتمع الشكل الاسطواني والمسطح في عينة واحدة (٤%)، واجتمع الشكل المسطح و المكعب كذلك في عينة واحدة (٤%)، ولوحظ وجود عينتين احتوت كل واحدة منها على خلايا اسطوانية ومكعبة بنسبة ٨%.

وقد لاحظنا أن الخلايا المسطحة تترافق مع النمط الكيسي لورم مصورات الميناء . أما الخلايا الاسطوانية فهي تترافق مع النمط الجرابي وقد تتواجد في النمط الضفيري، وتشاهد الخلايا المحيطية المكعبة في النمط الضفيري وكذلك في حال حدوث تحولات حرشفية أو حبيبية أو غير ذلك، وبذلك نتفق مع ما ذكره Odell و Cawson [٢٣]

درسنا كذلك اللحمة الضامة لورم مصورات الميناء، وكان هناك ٧ عينات تحوي على نسيج ضام رخو ذي ألياف غرائية قليلة ورخوة (٢٨%)، و١٨ عينة تحوي نسيج ضام كثيف ناضج (٧٢%) . يترافق النسيج الضام الرخو مع النموذج الضفيري على الغالب ولكن النسبة الأكبر كانت غلبة النسيج الضام الكثيف وهذا ماذكره Odell و Cawson [٢٣] .

درسنا وجود التهاب في اللحمة الضامة حول الجزر الظهارية الورمية . فوجدنا أن ١٨ عينة بنسبة (٧٢%) لا تحوي خلايا التهابية في لحمة الور م وكان ٦ عينات بنسبة (٢٤%) تحوي التهاباً مزمناً، وعينة واحدة تحوي التهاباً حاداً (٤ %). ويعود وجود الالتهاب إلى أسباب ثانوي غالباً، إما بسبب أخذ خزعة قبل العمل الجراحي، أو رض الكتلة الورمية، وقد ذكر Philipsen [١٠٤]أنه من المؤكد أن الالتهاب لا يلعب دوراً في تحفيز بقايا الصفيحة السنية للتكاثر وتشكيل أورام سنية المنشأ . ولكن من الممكن أن يلعب دوراً أساسياً في النشاط التكاثري لبقايا مالاسية البشروية ، والتي ستتسبب بنشوء آفات مرضية، بعض هذه الآفات التي يعتقد أنها تنشأ من بقايا مالاسيه البشروية كالأكياس حول الذروية (السنية أو المتبقية) و الأكياس حول السنية .

٤,٤. الدراسة النسيجية بالملونات المناعية:

٤,٤,١. كاشف مستقبل عامل النمو البشريEGFR:

درسنا أثر كاشف مستقبل عامل النمو البشري EGFR، وقد كان هناك اختلافاً واضحاً في أثر الـ EGFR بين الخلايا المحيطية والخلايا المركزية في الجزر الورمية الظهارية ، وكانت الخلايا المحيطية في كل العينات هي التي تأخذ الأثر الأشد. ولذلك في دراستنا الإحصائية لشدة الأثر كنا نأخذ الأثر الأشد والذي وجد في الخلايا المحيطية. وبذلك وجدنا أن ٨ عينات (٣٢ %) كان أثر الـ EGFR شديداً . و١١ عينة (٤٤ %) كانت متوسطة الشدة ، و ٥ عينات (٢٠ %) كانت ضعيفة الأثر، ووجدنا عينة واحدة سلبية الأثر للـ EGFR .

وجد Payeras ومساعدوه [٩١] أثر الـ EGFR في ورم مصورات الميناء ولم يكن له شكل موحد . وخلص إلى أن الورم يمثل نمواً غير منتظم ، وأن الجزر الأصغر تتصاحب مع نشاط تكاثري أكبر، ولذلك فهي مسؤولة عن الارتشاح الورمي .

أما Nouri [٨٧] في دراسته على الأورام الخبيثة المنتقلة وسرطان الفم شائك الخلايا، فقد فحص أثر الـ EGFR في ٢٥ عينة من ورم مصورات الميناء الذي لم يشكل غزواً، ووجد أن ٤ عينات فقط (١٦%) قد ظهر فيها أثر الـ EGFR وفسر ذلك بأن أثر مستقبل عامل النمو البشري في الأورام الفموية يعتمد على غزو الورم .

وقد خالفنا في دراستنا Nouri [٨٧] وذلك بسبب اعتماده على الأورام الخبيثة والغازية واضعاً السرطان الفموي شائك الخلايا في دراسته بالسوية نفسها وروم مصورات الميناء. ونعتقد أن هذه المقارنة غير واردة أصلا بسبب الاختلاف الكبير في المنشأ والسلوك الحيوي بين السرطان شائك الخلايا وورم مصورات الميناء[٨٧].

٤,٤,١,١. علاقة أثر الـ EGFR مع شكل الخلايا المحيطية:

بتحري أثر الـ EGFR بالخلايا المحيطية وجدنا أنه اختلف هذا الأثر مع تعدد أشكال الخلايا وتعدد الأنماط النسيجية . فالخلايا المحيطية ذات الشكل **الاسطواني** والتي رصدت في ٩ عينات كان فيها أثر الكاشف شديداً في ٣ عينات منها (٣٣,٣٣ %)، وكان الأثر في ٤ عينات (٤٤,٤٤ %) متوسطاً، وعينتان ضعيفتا الأثر (٢,٢٢ %). أما الخلايا المحيطة ذات

الشكل **المكعب** والتي شوهدت في ١١ عينة فقد كان فيها ٣ عينات شديد الأثر (٢٧,٢٧ %)، و٤ عينات متوسطة الأثر (٣٦,٣٦ %)، و٣ عينات ضعيفة الأثر (٢٧,٢٧%) وعينة واحدة لم تأخذ اللون (٩,٠٩%). أما الخلايا **المسطحة** التي غالباً ما تتواجد في ورم مصورات الميناء الكيسي أو الجزر المصابة بالتنكس الكيسي فقد شوهدت في ٥ عينات وكان أثر الـ EGFR شديداً في عينتين (٤٠%) ، و٣ عينات متوسطة الشدة (٦٠%). وعند اختبار علاقة شكل الخلايا الخارجية للجزر الورمية مع الملون EGFR ، وجدنا أنه لا توجد دلالة إحصائية (P>0.05) (جدول ٢٣) ، وليس هناك أية علاقة ، أي **أنه ليس لمستقبل عامل النمو البشري أي تأثير على شكل الخلايا المحيطية.**

٤,٤,١,٢. علاقة الـ EGFR بالنسبة للأنماط النسيجية:

درسنا في عينات البحث أثر كاشف مستقبل عامل النمو البشري بالنسبة للأنماط النسيجية للجزر الورمية لورم مصورات الميناء، وهي النمط الجرابي التقليدي والحرشفي والحبيبي و الكيسي والليفي. وقد ركزنا في دراستنا على الأثر الأشد في حال اختلاف شدة التلون بين الخلايا المحيطية والخلايا المركزية. وقد تركزت النتائج في معظم العينات بين شديد الأثر ومتوسط الأثر، ، تم دراسة النتائج على أساس اعتبار الأثرين الشديد والمتوسط هما الأثر الأعلى لمستقبل عامل النمو البشري.

ففي العينات التي احتوت على النموذج الجرابي التقليدي كانت نسبة العينات التي كان فيها الأثر عالياً ٧٣,٣٣ % بالنسبة للنمط نفسه، و ٢٦,٨٢ % بالنسبة للعينات كاملة، مع وجود نسبة أقل من العينات ضعيفة الأثر (٢٠ %). وفي النموذج الحرشفي ارتفعت نسبة العينات ذات الأثر الضعيف و ازدادت نسبة العينات ذات الأثر السلبي إلى ٣٨,٤٦ % وكانت نسبة العينات ذات الأثر الأعلى ٦١,٥٣ % بالنسبة للنمط نفسه، و ١٩ % بالنسبة لكامل العينة. وربما ترافق هذا التغير مع تحول الخلايا الورمية أو تنكسها. وقد أجرينا دراسة إحصائية على هذه العلاقات، فوجدنا أنه عند اختبار علاقة أثر الـ EGFR مع النمط النسيجي للجزر الورمية كانت القيمة الاحتمالية P<0.01 (جدول ٢٦) ، أي أن هناك دلالة إحصائية، وهذا يدل على وجود علاقة وثيقة بين أثر الملون EGFR المرضي والأنماط النسيجية المختلفة للجزر الورمية. أي **أن مستقبل عامل النمو البشري يتدخل بشكل مباشر في تحديد السلوك الحيوي للجزر الورمية وتحديد أنماطها النسيجية.**

وبإجراء الاختبار على كل نوع من أنواع الجزر الورمية على حدا، وجدنا أنه في النمط التقليدي كان $P<0.05$ (جدول ٢٧)، أي أنه يوجد دلالة إحصائية، وهذا يدل على وجود علاقة قوية بين أثر الـ EGFR الأعلى والنمط التقليدي . أما باقي الأنواع فكانت القيمة الاحتمالية $P>0.05$ (جدول ٢٨)، أي أنه ليس هناك دلالة إحصائية ، والسبب هي قلة عدد العينات المفحوصة في حال أخضع كل نمط على حدا. ولذلك يمكن اعتبار **ورم مصورات الميناء باختلاف أنماطه النسيجية ذي علاقة كبيرة بمستقبل عامل النمو البشري وذي سلوك حيوي كبير. وأن النمط التقليدي الممثل بالجزر الورمية ذات الخلايا المركزية الشبيهة بخلايا النجمية الشبكية ذي علاقة كبيرة بمستقبل عامل النمو البشري.**

درس Shrestha و Yamada ومساعدوهم عام ١٩٩٢ [١٢٣] أثر عامل النمو البشري في الأكياس سنية المنشأ والأورام سنية المنشأ ، ووجدوا أن الأكياس سنية المنشأ إيجابية الـ EGFR ، بينما الأورام سنية المنشأ سلبية الـ EGFR ، واقترحوا وجود عوامل نمو خلوية أخرى تدخل في عملية تكاثر الخلايا الورمية.

وأما Li عام ١٩٩٣ [٦٨] فقد درس أثر الـ EGFR في الأكياس سنية المنشأ وورم مصورات الميناء وبقايا مالاسية في الورم الحبيبي حول الذروي. ووجد أن التلون الأكبر كان لعينات ورم مصورات الميناء. وأن وجود الالتهاب في لحمة الورم في النسيج الضام حول النسج الظهارية السنية يؤثر سلباً على أثر الـ EGFR في العينات.

درس Vered عام ٢٠٠٣[١٤٣] أثر الـ EGFR في ٥٨ عينة من ورم مصورات الميناء المثبت بالفورمالين والموضوع بالبارافين. وقد اقتربنا كثيراً من بحثه في فحص أثر الـ EGFR حيث وجد أن كل العينات كانت إيجابية الأثر للـ EGFR ، واعتبر أن ورم مصورات الميناء هو ورم إيجابي مستقبل عامل النمو البشري ويمكن تطوير علاج مضاد للـ EGFR للمرضى المصابين بالأورام ذات الحجوم الكبيرة وغير القابلة للاستئصال يساعد في تصغير حجم الورم، أوا ٍعطائه للمرضى بعد الاستئصال لمنع الكنس.

٤,٤,١,٣. علاقة الـ EGFR بالنسبة لشكل الخلايا الداخلية في الجزر الورمية:

خصصنا في دراستنا جدولاً لأثر مستقبل عامل النمو البشري في الخلايا الداخلية بشكل خاص في الأنواع المختلفة للجزر الورمية لورم مصورات الميناء، حيث تم أخذ أثر الـ EGFR في الخلايا المركزية للجزر الورمية. وقد فرقنا إحصائياً بين الخلايا النجمية المترافقة مع النمط

التقليدي والخلايا المصابة بالانقلاب الخلوي أو التنكس المترافقة مع باقي الأنواع. ووجدنا أن نسبة أثر مستقبل عامل النمو البشري الضعيف قد ارتفع في كلا النوعين من الخلايا المنقلبة في الشكل والنجمية. فقد بلغت النسبة في الخلايا النجمية (٨ عينات) بنسبة ٥٣,٣٣% ، وفي الخلايا المتحولة (١٣ عينة) نسبة ٥٠ %، وربما دل هذا على **أن نمو الورم يكون على حساب النشاط التكاثري للخلايا المحيطية في الجزر الورمية أكثر مما هو تكاثر الخلايا المركزية، وأن تحول الخلايا المركزية أو استحالتها سبب لإضعاف أثر مستقبل عامل النمو البشري.**

وبالدراسة الإحصائية لعلاقة شكل الخلايا المركزية مع الملون المناعي EGFR (جدول ٣٢)، وجدنا ما يلي:

باختبار علاقة شكلي الخلايا معاً مع الكاشف EGFR كانت القيمة الاحتمالية P<0.05 (جدول ٣٤)، أي أن هناك دلالة إحصائية وأن العلاقة وثيقة. أي **أن لمستقبل عامل النمو البشري دور هام في السلوك الحيوي للخلايا الداخلية بالتكاثر أو التحول.**

أما عند اختبار علاقة كل نوع على حدى، نجد النتائج أكثر تحديداً (جدول ٣٥) ، حيث كان هناك دلالة إحصائية عند درجة ثقة منخفضة ٩٠ % عند اختبار الخلايا النجمية، أي أن هناك علاقة باحتمالية أقل بين الخلايا النجمية ومستقبل عامل النمو البشري.

وعند اختبار علاقة الخلايا المنقلبة مع الـ EGFR (جدول ٣٦) نجد أن P< 0.05 أي أن هناك دلالة إحصائية، وأن هناك علاقة وثيقة بين الخلايا المنقلبة وهذا الكاشف. **يمكن القول أن هذه الخلايا المتحولة ذات سلوك حيوي كبير حيث سبب مستقبل عامل النمو البشري تحولها لأنواع أخرى غير النجمية أو حتى تنكسها لتشكل لمعة كيس.**

مما سبق نجد أن مستقبل عامل النمو البشري يلعب دوراً هاماً في تكاثر الخلايا الورمية لورم مصورات الميناء، حيث أن أثرها ذو نسبة عالية، **ويشاهد بشكل كبير في العينات ذات الأثر الشديد والمتوسط والذي يعتبر أثراً غير طبيعي.** وخاصة أنها تشاهد في الخلايا المحيطية بشكل أكبر من المركزية . أي أنه يوجد نشاط كبير لمستقبل عامل النمو البشري EGFR في الخلايا المحيطية مع اختلاف أشكالها النسيجية، وهذا يعكس السلوك الحيوي الكبير لهذه الخلايا. وقد اتفقنا في هذه النتائج مع الباحثين Vered [١٤٣] و Li [٦٨] و اختلفنا مع Shrestha و Yamada [١٢٣] .

وسنناقش بعد قليل نتائج أثر الكاشف Ki67 بالنسبة لنفس الاختبارات ومدى التشابه والاختلاف في النتائج والدلالات الاحصائية لهذه الاختبارات.

٤,٤,٢. ملون المشعر الانقسامي Ki67 :

درسنا شدة أثر الـ Ki67 في عيناتنا ووجدنا غلبة الأثر الشديد والمتوسط في العينات حيث بلغ عدد العينات ذات الأثر الشديد ٧ عينات (٢٨ %) ، والعينات المتوسطة الأثر ١٣ عينة (٥٢ %) . وقد وجدنا ٤ عينات كان أثر المشعر الانقسامي فيها ضعيفاً (١٦%) وعينة واحدة لم نجد فيها أثراً للـ Ki67. فالمشعر الإنقسامي في ورم مصورات الميناء مرتفع، وأثره كبير في العينات النسيجية. وهذا ما اتفق عليه معظم الباحثين الذين استخدموا هذا الملون كمشعر انقسامي لورم مصورات الميناء.

فقد استخدم Rizzardi [١٠٦] المشعر الانقسامي في دراسته للموت المبرمج في ورم مصورات الميناء كمشعر للنشاط الانقسامي ووجد أن الموت المبرمج والنشاط الانقسامي في أجزاء الورم المختلفة المحيطية والمركزية متعاكسة. ويعتقد أن هناك ناظماً داخلياً في ورم مصورات الميناء لتكاثر وموت الخلية الورمية، وهذا يفسر بطئ نمو الورم وعدم قدرته على الانتقال.

واستخدم Bologna-Molina [١٤] مشعر الـ Ki67 مع بروتين سينديكان-١ (Syndecan-1) في عدة أنواع لورم مصورات الميناء، ووجد أنه في حال زيادة المشعر الإنقسامي ينخفض أثر البروتين سينديكان-١ ، وهو بروتين مسؤول عن ارتباط الخلايا الظهارية بالنسيج الضام.

أما Kishino [٥٦] فقد أكد في دراسته لورم مصورات الميناء المحيطي أن الـ Ki67 هو مؤشر جيد للإنذار.

وجد Migaldi [٧٦] في دراسته على microsatellites sequences أن تقييم النشاط التكاثري للخلايا الورمية قد يساعد كثيراً على وضع تصنيف من ناحية الإنذار لورم مصورات الميناء والتنبؤ بالسلوك السريري لهذا الورم.

٤,٤,٢,١. علاقة أثر الـ Ki67 مع شكل الخلايا المحيطية:

وفصلنا في دراستنا لنتائج أثر الـ Ki67 إلى حد أبعد من ذلك، حيث درسنا أثر هذا الملون على الخلايا المحيطية في الجزر الورمية وعلاقتها مع تعدد النمط النسيجي للورم، وجدنا أنه في أشكال الخلايا المحيطية للجزر الورمية (اسطوانية أو مكعبة أو مسطحة) كان هناك أثراً شديداً أو متوسطاً على الغالب حيث تلونت الخلايا المحيطية بشدة بالـ Ki67 بنسبة ٢٨ % ، وتلونت بشكل متوسط بنسبة ٥٢ % ، وكانت النتائج الضعيفة أو السلبية قليلة في هذا الاختبار وهذا يفسر **النشاط التكاثري الكبير للخلايا المحيطية للجزر الورمية. وتوافق ذلك مع دراسة أثر الـ EGFR في الخلايا نفسها.** وعند اختبار علاقة شكل الخلايا الخارجية للجزر الورمية مع الملون Ki67 ، وجدنا أنه لاتوجد دلالة إحصائية ($P>0.05$) (جدول ٢٤) ، وليس هناك علاقة بين Ki67 وشكل الخلايا المحيطية، أي **أن النشاط التكاثري لايرتبط بشكل الخلايا المحيطية، بل إن الخلايا المحيطية على اختلاف أشكالها ذات نشاط تكاثري متماثل.**

٤,٤,٢,٢. علاقة الـ Ki67 بالنسبة للأنماط النسيجية:

درسنا في عينات البحث أثر المشعر الانقسامي بالنسبة للأنماط النسيجية للجزر الورمية لورم مصورات الميناء، والمذكورة في الاختبارات السابقة. وقد ركزنا في دراستنا على الأثر الأشد في حال اختلاف شدة الأثر بين الخلايا المحيطية والخلايا المركزية. وقد تركزت النتائج في معظم العينات بين شديدة الأثر ومتوسطة الأثر، وباعتبار أن هذين الأثرين هما الأثران اللذان يمثلان الحالة غير الطبيعية لهذا الكاشف، تم دراسة النتائج على هذا الأساس.

ففي العينات التي احتوت على النموذج التقليدي كانت نسبة العينات التي كان فيها الأثر عالياً ٨٠ % بالنسبة لنفس النمط ، و ٢٩,٢٦ % بالنسبة للعينات كاملة، مع وجود نسبة أقل من العينات ضعيفة الأثر (٢٠ %). وفي النموذج الحرشفي ارتفعت نسبة العينات ذات الأثر الضعيف إلى ٣٨,٥ % وانخفضت نسبة العينات ذات الأثر العالي إلى ٥٣,٨٤ % بالنسبة للنمط نفسه و ١٧ % بالنسبة لكامل العينة. وربما ترافق هذا التغير مع الانقلاب الشكلي للخلايا الورمية أو تنكسها. وقد أجرينا دراسة إحصائية على هذه العلاقات، فوجدنا أنه عند اختبار علاقة أثر الـ Ki67 مع النمط النسيجي للجزر الورمية كانت القيمة الاحتمالية $P<0.05$ (جدول ٢٩)، أي أن هناك دلالة إحصائية، وهذا يدل على وجود علاقة وثيقة بين أثر الكاشف Ki67 غير الطبيعي والأنماط النسيجية المختلفة للجزر الورمية، وقد توافق ذلك مع النتائج

الإحصائية لأثر الـ EGFR . وبإجراء الاختبار على كل نوع من أنواع الجزر الورمية على حدا، وجدنا أن القيمة الاحتمالية في النمط التقليدي كانت P<0.05 ، أي أنه يوجد دلالة إحصائية، وهذا يدل على وجود علاقة قوية بين أثر الـ Ki67 الشديد والنمط التقليدي . أما النمط الحرشفي فكان هناك دلالة إحصائية عند درجة ثقة أقل ٩٠ % (P<0.1) (جدول ٣٠)، أما باقي الأنماط فقد كانت P>0.05 (جدول ٣١)، أي أنه ليس هناك دلالة إحصائية ، والسبب هي قلة عدد العينات المفحوصة في حال اختبر كل نمط على حدا. ولذلك يمكن اعتبار **ورم مصورات الميناء باختلاف أنماطه النسيجية ذا علاقة كبيرة بملون الـ Ki67 وذا نشاط تكاثري كبير**. وأن النمط التقليدي والحرشفي لهما علاقة كبيرة بالمشعر الانقسامي. وقد توافقت نتائجنا مع نتائج الباحثين Rizzardi [١٠٦] و Bologna-Molina [١٤] و Kishino [٥٦] و Migaldi [٧٦] وغيرهم من الباحثين.

٤,٤,٢,٣. علاقة أثر الـ Ki67 بالنسبة لشكل الخلايا الداخلية في الجزر الورمية:

خصصنا في دراستنا جدولاً لأثر المشعر الانقسامي في الخلايا المركزية بشكل خاص في الأنواع المختلفة للجزر الورمية لورم مصورات الميناء، حيث تم أخذ أثر الـ Ki67 في الخلايا المركزية للجزر الورمية. وقد فرقنا إحصائياً بين الخلايا النجمية المترافقة مع النمط التقليدي والخلايا المتحولة المترافقة مع باقي الأنواع. ووجدنا أن نسبة أثر عامل النمو البشري الضعيف قد ارتفع في كلا النوعين من الخلايا ذات الانقلاب الشكلي والخلايا النجمية. فقد بلغت النسبة في الخلايا النجمية (٨ عينات) بنسبة ٥٣,٣٣% ، وفي الخلايا المتحولة (١٣ عينة) نسبة ٥٠ %، وربما دل هذا على **أن نمو الورم يكون على حساب النشاط التكاثري للخلايا المحيطية في الجزر الورمية أكثر مما هو تكاثر الخلايا المركزية، وأن تحول الخلايا المركزية أو استحالتها سبب لإشغال الخلايا عن التكاثر.**

وبالدراسة الإحصائية لعلاقة الخلايا المركزية مع الكاشف المناعي Ki67 (جدول ٣٣)، وجدنا ما يلي:

باختبار علاقة نوعي الخلايا معاً مع الملون Ki67 كانت القيمة الاحتمالية P<0.05 ، أي أن هناك دلالة إحصائية وأن العلاقة وثيقة، وقد توافق ذلك مع نتيجة نفس الاختبار بالنسبة للملون EGFR .

أما عند اختبار علاقة كل نوع على حدا نجد النتائج أكثر تحديداً كما هو الحال في الكاشف الأول، حيث كان هناك دلالة إحصائية عند درجة ثقة ٩٠ % عند اختبار الخلايا النجمية الشكل، أي أن هناك علاقة باحتمالية أقل بين الخلايا النجمية والمشعر الانقسامي. أي أن الخلايا المركزية النجمية تشارك في النشاط التكاثري الورمي بنسبة أقل من الخلايا المحيطية.

وعند اختبار علاقة الخلايا المنقلبة بالشكل مع المشعر الانقسامي (جدول ٣٦) نجد أن $P>0.05$ وليس هناك دلالة إحصائية، أي لايوجد علاقة. وبالمقارنة مع نفس الاختبار بالنسبة للملون EGFR (جدول ٣٦) والذي دل على وجود علاقة قوية بين هذا النوع من الخلايا والـ EGFR ، **يمكن القول أن هذه الخلايا المتحولة ذات سلوك حيوي كبير حيث سبب عامل النمو البشري تحولها لأشكال أخرى غير الشكل النجمي أو حتى تنكسها لتشكل لمعة كيس، وقد انشغلت بالانقلاب الخلوي أوالتنكس عن التكاثر الخلوي الورمي.**

٤,٤,٣. علاقة الملون EGFR والملون Ki67 بالنسبة للنمط النسيجي للجزر الورمية:

لاحظنا في اختباراتنا السابقة على أثر الـ EGFR والـ Ki67 وجود تقارب كبير بين نتائج الكاشفين المناعيين، ففي الشكلين البيانيين لكل ملون وعلاقتهما مع النمط النسيجي للجزر الورمية، هناك تماثل شكلي في الأعمدة البيانية الممثلة لكل من الأثرين، (شكل ٤٠) . ولذلك اختبرنا علاقة الملونين المناعيين فيما بينهما بالنسبة للنمط النسيجي للجزر الورمية. فكانت القيمة الاحتمالية $P<0.01$ (جدول ٤٢)، أي أن هناك دلالة إحصائية لهذه العلاقة، وأن هذه العلاقة وثيقة، وهذا يدل على أن هناك إرتباط شديد في نتائج أثر الـ EGFR أثر الـ Ki67 ، أي **أن النشاط التكاثري للخلايا الورمية لورم مصورات الميناء يرتبط بأثر مستقبل عامل النمو البشري وأن هذا العامل هو من أهم العوامل المسببة أو المشاركة على الأقل في زيادة النشاط التكاثري للخلايا الورمية.** وبذلك نتفق مع نتائج Fred و Li ونختلف في نتائجنا مع Shrestha.

تسمح لنا هذه النتيجة بأن نكتفي بإجراء اختبار مناعي واحد من هذين الكاشفين على العينة النسيجية لورم مصورات الميناء المراد فحصها لتحديد النشاط الانقسامي أو السلوك الحيوي للورم، ودراسة النمو الورمي وحتى دراسة الإنذار.

٤,٤,٤. دراسة علاقة النشاط التكاثري للجزر الورمية بالنسبة لحجم هذه الجزر:

أكد Payeras ومساعدوه[٩١]أن ورم مصورات الميناء يمثل نمواً غير منتظمٍ ، وأن الجزر الأصغر تتصاحب مع نشاط تكاثري أكبر ولذلك فهي مسؤولة عن الارتشاح الورمي.

قمنا بدراسة علاقة الملون Ki67 بالنسبة لحجم الجزر الورمية في عينات البحث وكانت النتائج متوافقة مع ما درسه Payeras [٩١]، حيث أجرينا الاختبارات الإحصائية على هذه العلاقة (جدول ٢٢)، فكانت القيمة الاحتمالية $P<0.01$ ، ومعامل الارتباط سلبي، أي أن العلاقة وثيقة وسلبية، **أي أنه كلما صغر حجم الجزر الورمية كلما زاد نشاطها التكاثري الورمي.**

وهذا يتوافق مع طريقة نمو الورم، حيث أن الجزر الورمية في كتلة الورم تتكاثر بالتبرعم ويكون المسؤول عن التكاثر هي الخلايا المحيطية في الجزر الورمية، والتي تتبرعم من خلال الجزر الأكبر حجماً. فالجزر الصغيرة المشاهدة ضمن الساحة المجهرية ماهي إلا تبرعمات متصلة فيما بينها بشكل أو بآخر وغالباً ما تكون ناشئة من جزر ورمية كبيرة أقل شاطاً تكاثرياً بحد ذاتها ولكن التبرعم الورمي لهذه الجزر ذو نشاط تكاثري أكبر. ولهذا يعتقد Payeras [٩١]أن ورم مصورات الميناء يمثل نمواً غير منتظم.

في حال وجود جزر ورمية صغيرة في الساحات المجهرية المختلفة للورم، يمكن القول إن هذا الورم ذو نشاط تكاثري أكبر، وأن الارتشاحات الورمية المتمثلة بانتشار الجزر الورمية الأصغر في النسج المحيطة بالورم ستزيد من فرص النكس بعد الاستئصال الجراحي للورم. وبالتالي زيادة الخطورة السريرية لورم مصورات الميناء وسو ء الإنذار.

ويجب ألا نتوقف في دراستنا لأورام مصورات الميناء عند الدراسات النسيجية والمناعية، بل وأن نتعداها لإجراء الدراسات السريرية والشعاعية والجراحية والدوائية، وتحديد الخطورة الكامنة في هذا الورم والإنذار المتوقع بعد العمل الجراحي، والعلاج الدوائي اللازم اتخاذه لتخفيف نسبة النكس لهذه الأورام، ويمكن تحقيق ذلك بتضافر الجهود بين جميع الجهات والأقسام المختلفة التي تتعامل مع هذه الأورام بشكل أو بآخر.

٥. الاستنتاجات:

من خلال دراسة أثر مستقبل عامل النمو البشري في أورام مصورات الميناء نستنتج ما يلي:

١) ليس لمستقبل عامل النمو البشري أي تأثير على شكل الخلايا المحيطية.

٢) مستقبل عامل النمو البشري يتدخل بشكل مباشر في تحديد السلوك الحيوي للجزر الورمية وتحديد أنماطها النسيجية.

٣) ورم مصورات الميناء باختلاف أنماطه النسيجية ذو علاقة كبيرة بمستقبل عامل النمو البشري وذو سلوك حيوي كبير. والنمط التقليدي الممثل بالجزر الورمية ذات الخلايا المركزية الشبيهة بالخلايا النجمية الشبكية ذو علاقة كبيرة بهذا المستقبل.

٤) نمو الورم يكون على حساب النشاط التكاثري للخلايا المحيطية في الجزر الورمية أكثر مما هو تكاثر الخلايا المركزية، وتحول الخلايا المركزية أو استحالتها سبب لإضعاف أثر مستقبل عامل النمو البشري.

٥) لمستقبل عامل النمو البشري دور هام في السلوك الحيوي للخلايا الداخلية وذلك بالتكاثر أو الانقلاب الخلوي. ويمكن القول أن هذه الخلايا المنقلبة ذات سلوك حيوي كبير حيث سبب مستقبل عامل النمو البشري تحولها لأنواع أخرى غير النجمية أو حتى تنكسها لتشكل لمعة كيس.

ومن خلال دراسة أثر المشعر الانقسامي في أورام مصورات الميناء نستنتج ما يلي:

١) ورم مصورات الميناء باختلاف أنماطه النسيجية ذو علاقة كبيرة بملون الـ Ki67 وذو نشاط تكاثري كبير.

٢) نمو الورم يكون على حساب النشاط التكاثري للخلايا المحيطية في الجزر الورمية أكثر مما هو تكاثر الخلايا المركزية، وتحول الخلايا المركزية أو استحالتها سبب لإشغال الخلايا عن التكاثر.

٣) كلما صغر حجم الجزر الورمية كلما زاد نشاطها التكاثري الورمي.

ومن خلال دراسة نتائج الأثرين معاً نستنتج ما يلي:

١) إن الخلايا المتحولة ذات سلوك حيوي كبير حيث سبب عامل النمو البشري تحولها لأنواع أخرى غير النجمية أو حتى تنكسها لتشكل لمعة كيس، وقد انشغلت بالانقلاب الخلوي والتنكس عن التكاثر الخلوي الورمي.

٢) يرتبط النشاط التكاثري للخلايا الورمية لورم مصورات الميناء بأثر مستقبل عامل النمو البشري وأن هذا العامل هو من أهم العوامل المسببة أو المشاركة على الأقل في زيادة النشاط التكاثري للخلايا الورمية.

٣) يمكن أن نكتفي بإجراء تلوين مناعي واحد من هذين الملونين على العينة النسيجية لورم مصورات الميناء المراد فحصها لتحديد النشاط الانقسامي أو السلوك الحيوي للورم، ودراسة النمو الورمي وحتى الإنذار.

٦. المقترحات والتوصيات:

أولاً: التوصيات:

من خلال نتائج بحثنا نوصي بما يلي:

١. إجراء بحث علمي طويل الأمد مشترك بين الأقسام يُدرس فيه أثر تطبيق الأدوية المضادة لمستقبل عامل النمو البشري ومتابعة الحالات لرصد حالات النكس.

٢. إجراء بحث علمي على المرضى المصابين بورم مصورات الميناء ذوي الإيجابية المرتفعة لأثر عامل النمو البشري والذين خضعوا **لـ**عمل الجراحي وذلك بهدف دراسة تأثير تطبيق مضادات عامل النمو البشري على النكس .

ثانياً : المقترحات:

١. تشكيل لجنة علمية على مستوى القطر متخصصة بتسجيل حالات أمراض وأورام الرأس والعنق بما فيها أورام مصورات الميناء بكامل معطياتها السريرية والشعاعية لغرض البحث العلمي والمشاركة من خلالها بحركة الأبحاث العالمية

٢. تطوير علاج دوائي نوعي لهذه الأورام .

٣. إجراء أبحاث كيميانسيجية مناعية متممة لهذا البحث :

- التركيز على العوامل الأخرى المسببة لنشوء الأورام كعامل التموت الورمي TNF وغيرها من بروتينات الموت المبرمج كالـ bcl-2 والـ P53،
- دراسة منشأ كل نوع من أنواع ورم مصورات الميناء عن طريق دراسة أثر السيتوكيراتينات المختلفة.

٤. إدراج برنامج الحاسب SPSS للإحصاء في منهاج الدراسات العليا وذلك لسهولة التعامل مع البيانات من خلاله واستخلاص النتائج، بغية اعتماد الباحث على نفسه في الدراسة الإحصائية.

٧. المراجع REFERENCES

1. Ackermann GL Altini M, Shear M. The unicystic ameloblastoma: A clinicopathologic study of 57 cases. J Oral Pathol 1988:17:541—546.
2. Aguirre A, Takai Y, Meenaghan M, et al. Lectin histochemistry of ameloblastomas and odontogenic keratocysts. J Oral Pathol Med 1989:18:68—73.
3. Anneroth G, Johansson B. Peripheral ameloblastoma. Int J Oral Surg 1985;14:295—299.
4. Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibodydependent cellular cytotoxicity mechanism? Br J Cancer. 2006;94:259-267.
5. Arteaga CL, Ramsey TT, Shawver LK, Guyer CA. Unliganded epidermal growth factor receptor dimerization induced by direct interaction of quinazolines with the ATP binding site. J Biol Chem. 1997;272:23247-23254.
6. Ashman SG, Cone RL, Cisele OW, Murphy MT. Desmoplastic ameloblastoma. A case report and literature review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol1 993;75:479—482.
7. Baden E, Doyle JL Petriella V. Malignant transformation of peripheral ameloblastoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;75:214—219.
8. Baden E. Odontogenic tumors. Pathol Annu 1971 ;6:487—509.
9. Baden E. Terminology of the ameloblastoma: History and current use. J Oral Surg 1965:23:40—49.
10. Barnes L., Eveson J.W., Reichart P., Sidransky D. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press: Lyon 2005.
11. Becker J, Reichart PA, Philipsen HP. Comparative immunohistochemical study of the follicular and the desmoplastic ameloblastoma. Pathol Int (in press).
12. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry. New York: W. H. Freeman and Co.; 2002.
13. Bhaskar N. Synopsis of Oral Pathology. 3d ed. St. Louis: CV Mosby, 1969:225-226.
14. Bologna-Molina R, Mosqueda-Taylor A, Lopez-Corella E, Almeida OP, Carrasco-Daza D, Garcia-Vazquez F, Farfan-Morales JE, Irigoyen-Camacho ME, Damián-Matsumura P. Oral Oncol. 2008 Aug;44(8):805-11. Epub 2008 Jan 22. Syndecan-1 (CD138) and Ki-67 expression in different subtypes of ameloblastomas.
15. Britten CD. Targeting ErbB receptor signaling: a pan-ErbB approach to cancer. Mol Cancer Ther. 2004;3:1335-1342.
16. Broca PP. Recherches sur un nouveau groupe de tumeurs designées sous le nom d’odontomes. Gaz Hebd Sd Med 1868:5:70-84.
17. Broca PP. Recherches sur un nouveau groupe de tumeurs designees sous le nom d’odontomes. Pans 1867.
18. Buchner A, Sciubba JJ. Peripheral epithelial odontogenic tumors: A review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1 987;63:688—697.
19. Califano L, Maremonti P. Boscaino A, et al. Peripheral ameloblastoma: Report of a casewith malignant aspect. Br J Oral Maxillofac Surg 1996; 34:240-242.

20. Chen J, Aufdemorte TB, Jiang H, at al. Neoplastic odontogenic epithelial cells express bone sialoprotein. Histochem J 1998:30:1—6.
21. Chin K Adamantinoma in Chinese. Chin Med J 1938;(Suppl II): 91—130.
22. Coleman HG. Aftini M, Groeneveld HT. Nuclear organizer regions (AgNOR5) in odontogenic cyst and ameloblastomas.J Oral Pathol Med 1996:25: 436—440.
23. Cowson R.Odell E.Cawson's Essentials of Opal Pathology and oral Medicine. International student edition .Elsevier sciences of limited .2003
24. Cusack JW. Report of the amputation of portions of the lower jaw. Dublin Hosp Rec 1827:4:1-38.
25. Cutler LS. Intracytoplasmic desmosomes in human oral neoplasms. Arch Oral Biol 1976:21: 22 1—226.
26. Do Carmo MAV, Silva EC. Argyrophilic nucleolar organizer regions (AgNORs) in ameloblastomas and adenomatoid odontogenic tumours (ACTs). J Oral Pathol Med 1998:27:153—156.
27. Erbitux [package insert]. Branchburg, NJ: ImClone Systems, Inc.; 2006.
28. Eversole LR, Leider AS, Hansen LS. Ameloblastomas with pronounced desmoplasia. J Oral Maxillofac Surg 1984:42:735—740.
29. Eversole LR, Leider AS, Strub D. Radiographic characteristics of cystogenic ameloblastoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984:57:572-577.
30. Eversole LR. Malignant epithelial odontogenic tumors. Semin Diagn Pathol 1999;16:3l7—324.
31. Fain berg SE, Steinberg B. Surgical management of ameloblastoma. Current status of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1996:81: 383-388.
32. Funaoka K, Arisue M, Kabayashi I, et al. Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in 23 cases of ameloblastoma. Eur J Cancer B Oral Oncol 1 996;32B:328—332.
33. Gao YH, Yang U, Yamaguchi A. Immunohistochemical demonstration of bone morphogenetic protein in odontogenic tumors. J Oral Pathol Med 1997:26:273—277.
34. Gardner 0G. Critique of the 1995 review by Reichart et al. of the biologic profile of 3677 ameloblastomas. Oral Oncol 1999:35:443—449.
35. Gardner 0G. Plexiform unicystic ameloblastoma. A diagnostic problem in dentigerous cysts. Cancer 1981 ;47:1358—1363.
36. Gardner DG, O’Neill PA. Inability to distinguish ameloblastomas from odontogenic cysts based on expression of blood cell carbohydrates. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988:66:480-482.
37. Gardner DG. Controversies in the nomenclature, diagnosis and treatment of ameloblastoma. In: Wormington P, Evans JR, eds. Controversies in Oral and Maxillofacial Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1994:301—314.
38. Gardner DG. Corlo AL. Plexiform unicystic ameloblastoma. A variant of ameloblastoma with a low- recurrence rate after enucleation. Cancer 1984;53:1730-1735.
39. Gardner DG. Peripheral ameloblastoma. A study of 21 cases, including 5 reported as basal cell carcinoma of the gingival. Cancer 1977;39:1625— 1633.
40. Gardner DG. Some current concepts on the pathology of ameloblastomas. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996:82:660-669.
41. Gold L. Biologic behaviour of ameloblastoma. Clin Oral Maxillofac Surg North Am 1991;1:21-71.
42. GulliferW. Adamantinoma. Dental Cosmos 1936: 78:1256—1259.

43. Hartman KS. Granular-cell ameloblastoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1974;38:241—253.
44. Heikinheimo K, Hormia M, Stenman G, et al. Patterns of expression of intermediate filaments in ameloblastoma and human fetal tooth germ. J Oral Pathol Med 1989;18:264—273.
45. Heikinheimo K. Cell growth and differentiation of developing and neoplastic odontogenic tissues. Turku, Finland: University of Turku, 1993. Dissertation.
46. Higuchi Y, Nakamura N, Ohishi M, Tashiro H. Unusual ameloblastoma with extensive stromal desmoplasia. J Craniomaxillofac Surg 1991:19:323—327.
47. Hodson JJ. Observations on organ and nature of the adamantinoma with special reference to certain muco-epidermoid variations. Br J Plast Surg 1957:10:38—59.
48. Ivy RH, Churchhill HR. The need of a standardized surgical and pathological classification of the tumors and anomalies of dental origin. Trans Am Assoc Dent Sch 1930;240-258.
49. Jansen RL et al. MIB-1 labeling index is an independent prognostic marker in primary breast cancer. Br J Cancer 78:460; 1998 Scholzen T et al. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol 182:311; 2000
50. Jing W, Xuan M, Lin Y, Wu L, Liu L, Zheng X, Tang W, Qiao J, Tian W. Odontogenic tumours: a retrospective study of 1642 cases in a Chinese population. Int J Oral Maxillofac Surg. 2007 Jan;36(1):20-5. Epub 2006 Dec6.
51. Kaffe I, Buchner A, Taicher S. Radiologic features of desmoplastic variant of ameloblastoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;76:525—529.
52. Kaneko Y, Ueno S Peripheral ameloblastoma resembling a papilloma: Report of case. J Oral Maxillofac Surg 1986;44:737—739.
53. Kawai T, Kishino M, Hiranuma H, et al. A unique case of desmoplastic ameloblastoma of the mandible: Report of a case and brief review of the English language literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999;87:258-263.
54. Kim J, Yook JI. Immunohistochemical study on proliferating cell nuclear antigen expression in ameloblastomas. Eur J Cancer B Oral Oncol 1994;30B:126—131.
55. Kim SK, Nasjleti CE, Weatherbee L. Fine structure of cell types in an ameloblastoma. J Oral Pathol 1979:8:319—332.
56. Kishino M, Murakami S, Yuki M, Iida S, Ogawa Y, Kogo M, Toyosawa S. A immunohistochemical study of the peripheral ameloblastoma. Oral Dis. 2007 Nov;13(6):575-80.
57. Kishino M, Murakami S. Fukuda Y, Ishida T. Pathology of the desmoplastic ameloblastoma. J Oral Pathol Med 2001:30:35—40.
58. Kitamura K. The study on the ameloblastoma by electron microscope. J Osaka Univ Dent Sch 1958:3:17—34.
59. Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. Histological Typing of Odontogenic Tumours. 2d ed. Berlin: Springer-Verlag, 1992.
60. Kumamoto H, Ooya K lmmunohistochemical and ultrastructural investigation of apoptotic cell death in granular cell ameloblastoma. J Oral Pathol Med 2001:30:245—250.
61. Kumamoto H. Detection of apoptosis-related factorsand apoptotic cells in ameloblastomas: Analysis by immunohistochemistry and an in situ DNA nick end-labelling method. J Oral Pathol Med 1997:26:419—425.
62. Kuru H. Ueber das Adamantinom. Zentralbl Alig Pathol 1911;22:291—295.

63. Lam KY, Chan ACL Wu PC, et al. Desmoplastic variant of ameloblastoma in Chinese patients. Br J Oral Maxillotac Surg 1998;36:129-134.
64. Larsson A, Almeren H. Ameloblastoma of the jaws. An analysis of a consecutive series of all cases reported to the Swedish Cancer Registry during 1958—1971. Acta Pathol Microbiol Scand [A] 1978:86:337—349.
65. Leider AS, Eversole LA, Barkin ME, Cystic ameloblastoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985:60:624—630.
66. Li T-J, &owne RM, Matthews JB. Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki67 in unicystic ameloblastoma. Histopathology 1995:26:219—228.
67. Li T-J, Browne AM, Matthews JB. Epithelial cell proliferation in odontogenic keratocysts: A comparative immunocytochemical study of Ki67 in simple, recurrent and basal cell naevus syndrome (BCNS) associated lesions. J Oral Pathol Med 1995:24:221—226.
68. Li TJ, Browne RM, Matthews JB. Expression of epidermal growth factor receptors by odontogenic jaw cysts. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1993;423(2):137-44.
69. Li T-J, Kitano M, Arimura K, Sugihara K. Recurrence of unicystic ameloblastonia: A case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 1998;1 22:371—374.
70. Li T-J, Wu Y-T, Vu S-F, Vu G-Y. Unicystic ameloblastoma. A clinicopathological study of 33 Chi nese patients. Am J Surg Pathol 2000;24:1385— 1392.
71. Lu Y, Xuan M, Takata T, et al. Odontogenic tumors: A demographic study of 759 cases in a Chinese population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1998;86:707-714.
72. Ludvikoya M, Michal M, Zamecnik M, et al. Desmoplastic ameloblastorna. Cesk Patol 1998; 34:94—98.
73. Malassez L Note sur a pathogenie des kystes dentaires dites périostiques. J Conn Med Prat (Paris) 1884:7:98—99:106—107:115-116.
74. Malassez L Sur le role des debris épitheliaux paradentaires. Arch Physiol Norm Pathol 1885:5: 309—340 and 6:379-449.
75. Meer S, Galpin JS, Altini M, Coleman H, Ali H. Proliferating cell nuclear antigen and Ki67 immunoreactivity in ameloblastomas. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003 Feb;95(2):213-21.
76. Migaldi M, Sartori G, Rossi G, Cittadini A, Sgambato A. Tumor cell proliferation and microsatellite alterations in human ameloblastoma. Oral Oncol. 2008 Jan;44(1):50-60. Epub 2007 Feb 16.
77. Mincer HH. McGinnis JP. Ultrastructure of three histologic variants of the ameloblastoma. Cancer 1972;30:1 036-1045.
78. Mirchandani R, Sciubba JJ. Granular cell lesions of the jaws and oral cavity: A dlinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastwctural study. J Oral Maxillofac Surg 1989:47:1248-1255.
79. Mitsuyasu T, Harada H, Higuchi Y, at al. Immunohistochemical demonstration of bcl-2 protein in ameloblastoma. J Oral Pathol Med 1997; 26:345-348.
80. Moe H, Clausen F, Philipsen HP. The ultrastructure of the simple ameloblastoma. Acta Pathol Microbiol Scand 1961:52:140—154.

81. Mon M, Yamada K Kasai T, at al. Immunohistochemical expression of amelogenins in odontogenic epithelial tumours and cysts. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1991 :41 8:319—325.
82. Moskow BS, Baclen E. The peripheral ameloblastoma of the gingiva. Case report and literature review. J Periodontol 1 982;53:736—742.
83. Mosqueda-Taylor A, Ledesma-Montes C. Caballero-Sandoval S, et al. Odontogenic tumors in Mexico. A collaborative retrospective study of 349 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1 997;84:672-675.
84. Narvarrette AR, Smith M. Ultrastructure of granular cell ameloblastoma. Cancer 1971;27:948—955.
85. Nasu M, Ishikawa G. Ameloblastoma. Light and electron microscopic study. Virchows Arch Pathol Mat 1 983;399:1 63—175.
86. Ng KH, Siar CH. Desmoplastic variant of arneloblastorna in Malaysians. BrJ Oral Maxillofac Surg 1993;31 :299—303.
87. Nouri AM, Thompson C, Cannell H, Symes M, Purkiss S, Amirghofran Z. Profile of epidermal growth factor receptor (EGFr) expression in human malignancies: effects of exposure to EGF and its biological influence on established human tumour cell lines. Int J Mol Med. 2000 Oct;6(4):495-500.
88. Ong'uti MN, Cruchley AT, Howells GL, Williams DM. Ki-67 antigen in ameloblastomas: correlation with clinical and histological parameters in 54 cases from Kenya. Int J Oral Maxillofac Surg. 1997 Oct;26(5):376-9.
89. Pansino FA, Meara JW. Case report: Peripheral ameloblastoma. J Mich Dent Assoc 1975:57: 29—130.
90. Partriella VM, Rogow PN, Baden E, Williams AC. Gigantic ameloblastoma of the mandible: Report of case. J Oral Surg 1974;32:44—49.
91. Payeras MR, Sant'Ana Filho M, Lauxen IS, Barbachan JJ. Quantitative analysis of argyrophilic nucleolar organizer regions and epidermal growth factor receptor in ameloblastomas. J Oral Pathol Med. 2007 Feb;36(2):99-104.
92. Philipsen HP, Ormiston 1W, Reichart PA. The desmo- and osteoplastic ameloblastoma. Histologic variant or clinicopathologic entity? Case reports. lntJ Oral MaxillofacSurg 1992;21:352—357.
93. Philipsen HP, Reichart PA, Nikai H, Takata T, Kudo Y. Peripheral ameloblastoma: Biological profile based on 160 cases from the literature. Oral Oncoi 2001:37:17—27.
94. Philipsen HP, Reichart PA, Takata T. Desmoplastic ameloblastoma (including Thybrid” lesion of ameloblastoma). Biological profile based on 100 cases from the literature and own files. Oral Oncol 2001 ;37:455—460.
95. Phlipsen HP, Reichart PA. Unicystic ameloblastoma. A review of 193 cases from the literature. Oral Oncol 1998:34:317—325.
96. Piattelli A, Fioroni M, Santinelli A, IRubini C. Expression of proliferating cell nuclear antigen in ameloblastomas and odontogenic cysts. Oral Oncol 1998:34:408—412.
97. Pindborg JJ, Clausen F. Classification of odonto- genic tumors. A suggestion. Acta Odontol Scand 1958;1 6:293—301.
98. Pindborg JJ, Kramer IRH. Histological Typing of Odontogenic Tumours, Jaw Cysts, and Allied Lesions. Berlin: Springer-Verlag, 1971.
99. Pindborg JJ, Kramer RH. Histological Typing of Tumours, Jaw Cysts, and Allied Le- sions. Berlin: Springer-Verlag, 1971.

100. Prenzel N, Fischer OM, Streit S, Hart S, Ullrich A. The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification. Endocrine-Related Cancer. 2001;8:11-31.
101. Pripatnanont P, Song Y, Harris M, Meghji S. In situ hybridization and immunocytochemical localization of osteolytic cytokines and adhesion molecules in ameloblastomas. J Oral Pathol Med 1998:27:496—500.
102. Red man RS, Keegan BP, Spector CJ, Patterson RH. Peripheral ameloblastoma with unusual mltotic activity and conflicting evidence regarding histogenesis. J Oral Maxillofac Surg 1994:52:192—197.
103. Reicharl PA, Philipsen HP, Sonner S. Ameloblastoma: Biological profile of 3677 cases. Oral Oncol 1995:31 B:86-99.
104. Reichart,P. & Philipsen,H. Odontogenic Tumors and Allied Lesions 2004:Quintessence Publishing Co. London.
105. Richardson JF, Greer RO. Ameloblastoma of mucosal origin. Arch Otolaryngol 1974;100:174-175.
106. Rizzardi C, Leocata P, Ventura L, Zweyer M, Brollo A, Schneider M, Melato M. Apoptosis-related Factors (TRAIL, DR4, DR5, DcR1, DcR2, Apoptotic Cells) and Proliferative Activity in Ameloblastomas. Anticancer Res. 2009 Apr;29(4):1137-42.
107. Robert E , Diane Stern . Oral and Maxillofacial Pathology a Rationale for Diagnosis and Treatment. Quintessence Publishing Co, lnc 2002.
108. Robert E , Diane Stern . Oral and Maxillofacial Pathology a Rationale for Diagnosis and Treatment. Quintessence Publishing Co, lnc. 2002.
109. Robinson L, Martinez MG. Unicystic ameloblastoma. A prognostically distinct entity. Cancer 1977;40:2278—2285.
110. Roos RE, Raubenheimer EJ, van Heerden WFP. Clinico-pathological study of 30 unicystic ameloblastomas. J Dent Assoc S Afr 1994:49:559-562.
111. Rühl GH, Akuamoa-Boateng E. Granular cells in odontogenic and non-odontogenic tumours. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1 989;41 5: 403-409.
112. Sakashita H, Miyata M, Okabe K, Kuramaya H. Desmoptastic ameloblastoma in the maxilla: A case report. J Oral Maxillofac Surg 1998;56:783—786.
113. Saku T, Okabe H, Shimokawa H. Immunohistochemical demonstration of enamel proteins in odontogenic tumors. J Oral Pathol Med 1992:21:113—119.
114. Saku T, Shibata Y, Koyama Z, et al. Lectin histochemistry of cystic jaw lesions: An aid for differential diagnosis between cystic ameloblastoma and odontogenic cysts. J Oral Pathol Med 1991; 20:108-113.
115. Saku T, Shibata Y. Koyama Z, Cheng J, Okabe H, Yeh Y. Lectin histochemistry of cystic jaw lesions: An aid for differential diagnosis between cystic ameloblastoma and odontogenic cysts. J Oral Pathol Med 1991:20:108—1 13.
116. Salo T, Kainulainen T, Parikka M, Heikinheimo K Expression of laminin-5 in ameloblastomas and human fetal teeth. J Oral Patho! M’d 1999;28:337—342.
117. Sandra F, Mitsuyasu T, Nakamura N, et al. Immunohistochemical evaluation of PCNA and Ki67 in ameloblastoma. Oral Oncol 2001 ;37:193—198.
118. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol. 2000 Mar;182(3):311-22.
119. Sciubba JJ. Discussion of El-Mofty S. Gerard NO, Farish SE, Rodu B. Peripheral ameloblastoma: A clinical and histologic study of 11 cases. J Oral Maxillofac Surg 1991;49:970-975.

120. Shchemelinin I, Sefc L, Necas E. Protein kinase inhibitors. Folia Biologica (Praha). 2006;52:137-148.
121. Shiba M et al. Ki-67 immunostaining and other prognostic factors including tobacco smoking in patients with resected nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 89:1457; 2000
122. Shibata T, Keneko N, Hokazono K, et at. An ameloblastoma-hke neoplasm of the buccal mucosa. Report of a case. tnt J Maxillofac Surg 1990;19:203—204.
123. Shrestha P, Yamada K, Higashiyama H, Takagi H, Mori M. Epidermal growth factor receptor in odontogenic cysts and tumors. J Oral Pathol Med. 1992 Aug;21(7):314-7.
124. Siar CH, Ng KH. Patterns of expression of intermediate filaments and S-100 protein in desmoplastic ameloblastoma. J Nihon Univ Sch Dent 1993;35:104—108.
125. Simpson HE. Basal-cell carcinoma and peripheral ameloblastoma Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1974 ;38:233—240.
126. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987;235:177-235.
127. Small IA, Waldron CA. Ameloblastomas of the jaws. Oral Surg 1 955;8:281 - 297.
128. Smith SM, Bartov SA. Ameloblastoma with myofibroblasts: First report. J Oral Pathol 1986:15: 284-286.
129. Snead ML Luo W, Hsu DD-J. at al. Human ameloblastoma tumors express the amelogenin gene. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992:74: 64-72.
130. Stanley HR, Krogh HW. Peripheral ameloblastoma. Report of a case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1959; 12:760-765.
131. Stevenson ARL, Austin BW. A case of ameloblastoma presenting as an exophytic gingival lesion. J Periodontol 1990;60:378-381.
132. Takata T, Miyauchi M, Ito H, et al. Clinical and histopathological analyses of desmoplastic ameloblastoma. Pathol Res Pract 1999;195:669-675.
133. Takeda Y, Kikuchi H, Suzuki A. Hyaline bodies in ameloblastoma: Histological and ultrastructural observations. J Oral Pathol 1985:14:639—643.
134. Takigawa T, Matsumoto M, Sekine Y, et al. A case report of ameloblastoma proliferated hke epuhs of maxilla tin Japanese]. Nihon Univ Dent J 1981; 55:920—924.
135. Tarceva [package insert]. Melville, NY: OSI Pharmaceuticals, Inc.; 2005.
136. Thompson lOG, van Rensburg U, Phillips VMJ. Desmoplastic ameloblastoma: Correlative histopathology, radiology and CT-MR imaging. J Oral Pathol Med 1996:25:405—410.
137. Tongdee C, Ganggavakin S. Peripheral ameloblastoma (report of a case and review of literature). J Dent Assoc Thai 1978;28:31-38.
138. Tothouse LS, Majack RA. Fay JT. An ameloblastomawith myofibroblasts and intracellularseptate junctions. Cancer 1980:45:2858—2863.
139. Ueno S, Miyagawa T, Kaji R, Mushimoto K, Shirasu R. Immunohistochemical investigation of epidermal growth factor receptor expression in ameloblastomas. J Pathol. 1994 May;173(1):33-8.
140. Ueno S, NakamuraS, Mushimoto K, Shirasu R.A clinicopathologic study of ameloblastoma. J Oral Maxillofac Surg 1986;44:361—365.

141. Uji Y, Kodama K, Sakamoto A, Taen A. An ameloblastoma with interesting histological findings [in Japanese]. Jpn J Oral Maxillofac Surg 1983:29:1512-1519.
142. Vedtofte P, Pindborg JJ, Hakomori S. Relationship of blood group carbohydrates to differentiation patterns of normal and pathological odontogenic epithelium. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A] 1985:93:25-34.
143. Vered M, Shohat I, Buchner A. Epidermal growth factor receptor expression in ameloblastoma. Oral Oncol. 2003 Feb;39(2):138-43.
144. Vickers RA, Gorlin AJ. Ameloblastoma: Delineation of early histopathologic features of neoplasia. Cancer 1970:26:699-710.
145. Woo S-B, Smith-Williams JE, Sciubba JJ, Lipper S. Peripheral ameloblastoma of the buccal mucosa: Case report and review of the English literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987;6:78—84.
146. Zhu EX. Okada N, Takagi M. Peripheral ameloblastoma: Case report and review of literature. J Oral Maxillofac Surg 1995;53:590-594.